

Aus dem Institut für Radiologie der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

DISSERTATION

**Nichtinvasive Magnetresonanz-  
Perfusionsmessung des Gehirns mittels  
Magnetischer Blutbolusmarkierung  
(Spin-Labeling)**

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Carsten Warmuth

aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. C. Zimmer  
                      2. Prof. Dr. med. L. Schad  
                      3. Prof. Dr. med. H. Traupe

eingereicht:               im Juli 2002  
Datum der Promotion:     19. Mai 2003

## **Zusammenfassung**

Die magnetische Blutbolusmarkierung (Spin-Labeling) ermöglicht die nichtinvasive quantitative Messung des Blutflusses im Gewebe. Beim Spin-Labeling wird arterielles Blut durch Radiofrequenzpulse magnetisch markiert und der Transport der Markierung MR-tomographisch gemessen. Am Modell einer unter physiologischen Bedingungen perfundierten extrakorporalen Schweineniere konnte die Quantifizierbarkeit der Messmethode nachgewiesen werden. In einer Studie an 36 Hirntumorpatienten wurde das Verfahren mit der kontrastmittelbasierten First-Pass-Bolus-Methode zur nicht-quantitativen Perfusionsmessung verglichen. Es zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen beiden Methoden, der lineare Korrelationskoeffizient des relativen Blutflusses in der Tumorregion lag bei  $R=0,83$ . Die mittels Spin-Labeling ermittelten Absolutwerte des Blutflusses spielen bei der Beurteilung des Tumorgrades eine untergeordnete Rolle, da die mittlere Perfusion individuell sehr verschieden ist. Ein zweiter Anwendungsbereich für das Spin-Labeling ist die Darstellung großer Arterien. Spin-Labeling ermöglicht die nichtinvasive dynamische Angiographie (Dynamische Spin-Labeling-Angiographie – DSLA). Analog zur digitalen Subtraktionsangiographie kann damit der Einstromvorgang des Blutes in den Gefäßbaum zeitaufgelöst gemessen werden, jedoch mit wesentlich höherer zeitlicher Auflösung und frei wählbarer Projektionsrichtung. In einer Studie an 18 Patienten mit einseitigen Carotisstenosen wurden die Zeitdifferenzen der Anflutung der zerebralen Gefäße zwischen der betroffenen und der nicht stenosierte Seite bestimmt. Die im Carotis-Siphon gemessenen Zeitdifferenzen korrelieren signifikant mit dem Stenosegrad, steigen aber erst ab einer Lumen-einengung oberhalb von 80 Prozent deutlich an. Im Vergleich zu den etablierten Methoden werden die Möglichkeiten und Grenzen der DSLA dargestellt.

## **Abstract**

Arterial spin labeling methods allow to determine quantitative tissue blood flow values non invasively. Arterial blood is labelled by an inversion pulse and the distribution of this intrinsic tracer is measured using magnetic resonance imaging. Experiments using an extra corporal in-vitro porcine kidney in a MR compatible set-up were carried out to determine the accuracy of blood flow values calculated from arterial spin labeling measurements. In a study of 36 brain tumor patients, spin labeling was compared to non-quantitative contrast-enhanced dynamic susceptibility-weighted perfusion imaging. Relative blood flow values determined with both methods were in good agreement, the linear regression coefficient in the tumor region was  $R=0.83$ . Due to the variable individual perfusion state, quantitative blood flow values determined using spin labeling play a minor role in the assessment of tumor grade. Application of spin labeling to angiography of major arteries was investigated. Dynamic spin labeling angiography (DSL) sequences were implemented and tested on a clinical scanner. This technique allows time-resolved depiction of blood flow in large vessels with very high temporal resolution. As opposed to digital subtraction angiography, the method allows arbitrary projection directions. In a study, 18 patients with one-sided carotid stenoses were examined. In these patients the time differences of blood bolus arrival at both hemispheres were determined. Time differences measured in the carotid siphon show a significant correlation with the degree of stenosis. However, a clear increase is not seen until 80% narrowing of a carotid. Possibilities and limitations of the DSL method are discussed in comparison to established techniques.

Schlagwörter:

arterielles Spin-Labeling, Perfusionmessung, Hirntumoren, dynamische MR-Angiographie, Carotisstenosen, intrazerebrale Kollateralisierung

Keywords:

arterial spin labeling, perfusion measurement, brain tumors, dynamic MR-angiography, carotid artery stenosis, intracerebral collateralization



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>11</b>
1.1	PHYSIOLOGIE DER PERFUSION .....	11
1.1.1	Das menschliche Gefäßsystem .....	12
1.1.2	Perfusion des Gehirns .....	15
1.2	PATHOLOGIE DER PERFUSION .....	18
1.2.1	Gliome .....	18
1.2.2	Zerebrale Gefäßerkrankungen .....	22
1.3	PHYSIK UND TECHNIK DER MAGNETRESONANZ .....	26
1.3.1	Kernspin und Magnetisierung .....	26
1.3.2	Anregung und freie Relaxation .....	28
1.3.3	Wirkung von Gradientenfeldern – Schichtselektion, Ortskodierung, Bildgebung .....	34
1.3.4	MR-Sequenzen: FLASH, EPI .....	39
1.3.5	Bildkontrast .....	42
1.3.6	Kontrastmittel .....	42
1.4	MR-TECHNIKEN ZUR PERFUSIONSMESSUNG UND ANGIOGRAPHIE .....	45
1.4.1	MR-Perfusionsmessung .....	45
1.4.2	MR-Angiographie .....	59
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIEL DER ARBEIT .....</b>	<b>63</b>
2.1	PERFUSIONSMESSUNG VON HIRNTUMOREN .....	63
2.2	DYNAMISCHE SPIN-LABELING ANGIOGRAPHIE BEI ZEREBRALEN GEFÄßERKRANKUNGEN .....	64
<b>3</b>	<b>METHODIK, ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....</b>	<b>65</b>
3.1	VORVERSUCHE .....	65
3.1.1	Inversions- und Schichtanregungspulse .....	65
3.1.2	Signal-Rausch-Verhältnis .....	71
3.1.3	Datenakquisition .....	71
3.1.4	Optimierte Sequenz .....	74
3.1.5	Quantifizierungsgenauigkeit im experimentellen Nierenmodell .....	76
3.2	MIKROVASKULÄRE PERFUSIONSMESSUNG BEI HIRNTUMOREN .....	88
3.2.1	Material und Methoden .....	88
3.2.2	Ergebnisse .....	102
3.2.3	Diskussion .....	117
3.3	DYNAMISCHE SPIN-LABELING-ANGIOGRAPHIE BEI ZEREBRALEN GEFÄßERKRANKUNGEN .....	129
3.3.1	Prinzip der Dynamischen Spin-Labeling-Angiographie .....	129
3.3.2	Technische Realisierung und Akquisitionsmethoden .....	132
3.3.3	Material und Methoden .....	139
3.3.4	Ergebnisse .....	141
3.3.5	Diskussion .....	153
<b>4</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>162</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ACC	Arteria Carotis Communis
ACI	Arteria Carotis Interna
AVM	arteriovenöse Malformation
BHS	Blut-Hirn-Schranke
CBF	Cerebral blood flow, zerebraler Blutfluss
CBV	Cerebral blood volume, zerebrales Blutvolumen
CE-MRA	Contrast enhanced MRA, Kontrastmittelverstärkte MRA
CT	Computertomographie
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
DSC	Dynamic susceptibility contrast, dynamischer Suszeptibilitätskontrast
DSLA	Dynamische Spin-Labeling-Angiographie
DTPA	Diethylenpentasäure
ECA	Arteria carotis externa
EPI	Echo Planar Imaging, Echo-Planar-Bildgebung
FDG	Fluoro-Desoxy-Glukose
FOV	Field-Of-View, Gesichtsfeld
GE	Gradienten-Echo
HF	Hochfrequenz
HS	Hyperbolischer Sekans
IMT	I-Methyltyrosin
ITS	Inflow Turbo-Sampling
KM	Kontrastmittel
MIP	Maximal-Intensitäts-Projektion
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRA	Magnetresonanzangiographie

MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Magnetisierungstransfer
MTA	Medizinisch-technische(r) Assistent(in)
OP	Operation
PCA	(MR-)Phasenkontrastangiographie
PET	Positronemissionstomographie
ppm	Parts per million, Millionstel
PSV	Peak systolic velocity, Maximale systolische Flussgeschwindigkeit
ROI	Region of interest, Auswerteregion
SE	Spin-Echo
SPECT	Single photon emissions tomography, Einzelphotonen-Emissionstomographie
TE	Echozeit
TOF-MRA	Time-Of-Flight magnetic resonance angiography, Einstrom-Angiographie
TR	Repetitionszeit
VAG	Arteria Vertebralis

## Vorwort

Wesen und Antrieb der Durchblutung des menschlichen Körpers beschäftigten schon die Ärzte der Antike [vgl. Ack92]. Galen aus Pergamon (ca. 129 – 199 n. Chr.), vermutlich der größte griechische Arzt nach Hippokrates, stellte erstmals eine – wenngleich sehr einfache – Theorie der Blutbildung und -bewegung auf. Nach Galen wird das Blut in der Leber gebildet und gelangt über Arterien und Venen gleichermaßen an die Peripherie, wo es versickern sollte. Er war überzeugt, dass das Blut Nährstoffe aus den Därmen und Sauerstoff aus der Lunge transportiert, die er „spiritus naturales“ und „spiritus vitales“ nannte. Der Erkenntnisgewinn war zu dieser Zeit auf die Beobachtung sowie das Tierexperiment beschränkt. Galens Theorie hatte fast 1500 Jahre Bestand, obwohl in der Zwischenzeit eine Reihe von Forschern Mutmaßungen über einen „Kreislauf“ des Blutes äußerten (z.B. Ibn an-Nafis 1210-1280; Servetus 1511-1553). Der Beweis der Zirkulation des Blutes gelang jedoch erst dem Engländer William Harvey (1578-1657). Er beantwortete nicht die Frage, was mit dem Blut im Herzen, Leber und Gehirn passiert, sondern beschränkte sich auf rein mechanische Überlegungen und Messungen. Zunächst stellte er morphologische Untersuchungen der Venenklappen an und untersuchte den Blutfluss nach selektivem Abbinden einzelner großer Gefäße. Er zeigte, dass alles Blut auf dem Weg von der rechten in die linke Herzhälfte den Lungenkreislauf passiert, die Lungenkapillaren waren ihm jedoch unbekannt. Sein zweites Argument war rein quantitativer Natur: Die Blutmenge, die das Herz an einem Tag transportiert, ist größer als das gesamte Körpergewicht. Schließlich sammelte er noch eine Reihe weiterer Argumente zum Beweis eines Blutkreislaufs, so zum Beispiel die Verbreitung von Giften im Körper durch das Blut.

Der Begriff Perfusion (lat. perfundere „durchströmen“) definiert ganz allgemein das Durchströmen eines Organs mit einer Flüssigkeit. Häufig wird der Begriff jedoch verwendet, um die Versorgung des Gewebes mit Blut zu beschreiben, also den kapillären Blutfluss. Die Kenntnis der lokalen Blutversorgung ist bei einer Reihe von Erkrankungen von Bedeutung für die Beurteilung von Verlauf und Prognose, z.B. bei Herz-, Hirn- oder Niereninfarkten sowie Tumoren. Ebenso vielfältig wie die Anwendungen sind die eingesetzten Messtechniken. Allen Techniken ist dabei gemeinsam, dass das Blut und dessen Verteilung nur indirekt über eine beigemischte Substanz nachgewiesen wird. Aus der Verteilung der Substanz, oft auch Tracer oder Kontrastmittel genannt, kann dann auf die lokale Perfusion geschlossen werden, bei einer Reihe von Verfahren ist diese Aussage auch quantitativ möglich. In den letzten Jahrzehnten wurden bei der Messung der orts aufgelösten lokalen Perfusion große Fortschritte gemacht. Die Erfindung der Computertomographie durch Hounsfield in den späten 60iger Jahren ermöglichte die orts aufgelöste Perfusionsmessung in vivo. Als Tracer kommen dabei radioaktive Substanzen ( $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ , Xe) und Röntgenkontrastmittel zum Einsatz. Höchstinvasive Techniken wie zum Beispiel die Injektion von gefärbten Mikrokugeln, die in den Kapillaren stecken bleiben, werden mehr und mehr durch minimal- oder nichtinvasive Verfahren abgelöst. Neben der Computertomographie mit dem Nachteil der Strahlenbelastung wird für solche Messungen zunehmend die MR-Tomographie eingesetzt. Zielrichtung dieser Arbeit ist die komplett nichtinvasive Perfusionsmessung mittels MRT nach dem Prinzip des Spin-

Labelings. Detre beschrieb 1992 erstmals die direkte magnetische Markierung einfließenden Blutes und deren Nachweis im Gewebe [Det92]. Das im Blut vorhandene Wasser wird dabei als intrinsischer Tracer verwendet. Das Verfahren hat neben der völligen Nichtinvasivität den Vorteil, dass die physiologischen Eigenschaften des Blutes durch die Markierung unbeeinflusst bleiben. Die Perfusion lässt sich quantifizieren, wobei Buxton et al. die wohl umfassendste theoretische Beschreibung in ihrem „general kinetic model“ liefern [Bux98].

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der Perfusion von Hirntumoren – speziell der Gruppe der Gliome. Gliome zählen zu den am stärksten vaskularisierten Tumoren überhaupt. Der Angiogenese wird bei Gliomen eine Schlüsselfunktion beigemessen. Ohne die Bildung von den Tumor versorgenden Blutgefäßen kann dieser nur bis zu einer Größe von 1-2 mm heranwachsen, die Energieversorgung erfolgt dann durch Diffusion. Histologische Studien konnten den Zusammenhang zwischen erhöhter Vaskularisation und Malignität untermauern. Umgekehrt knüpfen sich große Hoffnungen daran, durch eine antiangiogenetische Therapie den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen zu können. Die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung bei Hirntumoren hat den großen Nachteil, dass in vielen Fällen die Blut-Hirn-Schranke (BHS) gestört ist und es zu einer Kontrastmittelanreicherung im interstitiellen Raum kommt. Die Anreicherung verfälscht die Messwerte für Perfusion und Vaskularisation und muss bei der Berechnung korrigiert werden, was jedoch ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) der Messung voraussetzt. Die Spin-Labeling-Messung hat diesen prinzipiellen Nachteil nicht, da die magnetische Blutmarkierung schnell zerfällt, und es somit nicht zu einer Anreicherung kommen kann. Im Rahmen der Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) eine Reihe von Messsequenzen des Spin-Labelings auf klinischen MR-Tomographen entwickelt, implementiert und für den Einsatz an Tumorpatienten optimiert. Die Sequenzen wurden anschließend in einer Patientenstudie an Hirntumorpatienten angewandt und mit den Ergebnissen einer ebenfalls neu entwickelten Doppelecho-Sequenz zur kontrastmittelbasierten Perfusionsmessung verglichen. Zur Auswertung wurde die Methode der nichtparametrischen Entfaltung mittels Singulärwertzerlegung benutzt und die entsprechenden Routinen programmiert. Die verschiedenen Messungen wurden sowohl untereinander, als auch mit dem histologisch ermittelten Tumorgrad verglichen. Zuvor wurde die Genauigkeit der Quantifizierung experimentell am Modell der isolierten Schweineniere überprüft, die an einem MRT-kompatiblen Aufbau einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen war.

Der zweite Schwerpunkt der Arbeit widmet sich einer MR-Technik, die erst durch das Spin-Labeling möglich geworden ist: der dynamischen MR-Angiographie. Mit dieser Technik kann nichtinvasiv und mit einer hohen zeitlichen Auflösung der Einstromvorgang des Blutes in den (zerebralen) Gefäßbaum dargestellt werden. Verschiedene Gradienten-Echo-Sequenzen wurden implementiert und optimiert. In einer Studie wurden Patienten mit Gefäßerkrankungen und anderen Pathologien untersucht (Stenosen, Dissektionen, arteriovenöse Malformationen). Die dynamischen Spin-Labeling-Messungen können sowohl in Projektion als auch dreidimensional erfolgen und erlauben die Beurteilung der Kollateralisierung des zerebralen

Blutflusses und die Messung quantitativer Parameter wie z.B. von Seiten- und Zeitdifferenzen beim Anfluten der Gefäße. Obwohl die dynamische Spin-Labeling Angiographie die Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) nicht ersetzen kann, stellt sie schon jetzt eine wesentliche Ergänzung dar. Insbesondere von der Einführung von MRT-Geräten mit höheren Feldstärken (z.B. 3 Tesla) werden die Spin-Labeling-Methoden stark profitieren, so dass sich dadurch neue klinische Anwendungsgebiete erschließen können.

# 1 Einleitung

## 1.1 Physiologie der Perfusion

In einem komplizierten vielzelligen Organismus kann die Aufnahme und Verteilung von Nährstoffen und Sauerstoff nicht mehr über die äußeren und inneren Oberflächen allein geschehen, sondern erfolgt durch den Blutkreislauf [Wal87]. Den unterschiedlichen Anforderungen entsprechend haben sich bei den einzelnen Gattungen verschieden differenzierte Systeme entwickelt. Während bei den Wirbellosen noch Teile der Gefäße pulsieren und so das Blut transportieren, besitzen Wirbeltiere mit dem Herzen ein separates Pumporgan. Auch das Herz ist unterschiedlich ausgebildet. Es gibt Organismen mit seriellem Körper- und Kiemenkreislauf, bei denen das Herz nur eine Kammer besitzt (Abb. 1). Lungenatmer haben dagegen getrennte Lungen- und Körperkreisläufe und weisen eine Längsteilung des Herzens auf.

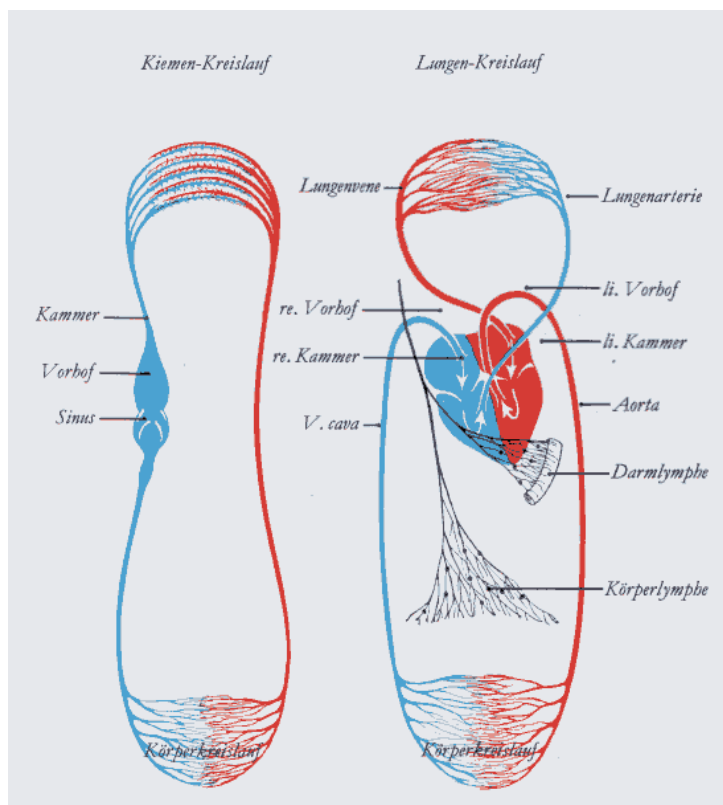


Abbildung 1: Schema des Blutkreislaufs bei Kiemenatmern (links) und Säugetieren (rechts); aus: [Wal87]

Das gesamte System ist kein starrer Kreislauf, sondern passt sich individuell den Erfordernissen des Körpers an. Der Kreislauf sichert die Versorgung aller Organe bei möglichst geringer Herzarbeit. Ruhende Organe werden weniger durchblutet als aktive. Die Anpassung des Kreislaufs erfolgt sowohl über das Herz durch die Regulierung der Herzfrequenz als auch über die Gefäße durch eine Veränderung des Lumens. Zusätzlich kann die Blutmenge im Kreislauf angepasst werden, Leber und Milz dienen dabei als Speicher.

### 1.1.1 Das menschliche Gefäßsystem

Die vom Herzen zu den Organen führenden Blutgefäße werden als Schlagadern oder Arterien bezeichnet. Der Name Arterien leitet sich vom griechischen „aer“ = Luft ab, und beruht auf der Beobachtung, dass diese Gefäße bei einer Leiche aufgrund der Wandkontraktion stets blutleer sind. Man nahm irrtümlicherweise an, Arterien würden Luft transportieren. Die Aorta als größte Arterie dient mit ihrer elastischen Wand als mechanischer Zwischenspeicher für den vom Herzen erzeugten hohen systolischen Blutdruck. Sie erzeugt einen quasikontinuierlichen Blutstrom durch die Peripherie.

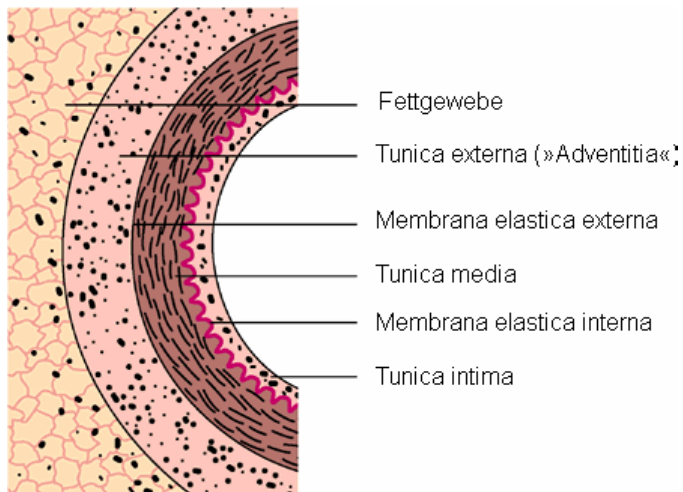


Abbildung 2: Wandaufbau der Arterie; aus: [Sob85]

Die großen Arterien teilen sich unter stetiger Zunahme des Gesamtquerschnittes in mittelgroße, kleine und präkapilläre Arterien (Arteriolen) auf, wobei die Dicke aller Wandschichten, besonders aber die der Tunica media abnimmt (Abb. 2). Die kleinsten präkapillären Gefäße, die Arteriolen bestehen nur noch aus Endothel, Gitterfaserhäutchen und einer oft auch nicht mehr geschlossenen Lage glatter Muskelzellen.

Der eigentliche Stoffaustausch findet in den kleinsten Blutgefäßen, den Kapillaren statt (Abb. 3). Diese äußerst dünnwandigen Röhren bestehen nur noch aus einer Endothelzellschicht, umgeben von einer Basalmembran. Da sich die gesamte Querschnittsfläche der Kapillaren im Vergleich zu den großen Arterien um den Faktor 500 – 800 vergrößert, sinkt die Strömungsgeschwindigkeit auf 0,2 bis 1 mm/s. Zusammen mit der Länge von 0,5 bis 1 mm und einem Durchmesser von 4 – 8 Mikrometern ergibt sich daraus eine Verweildauer des Blutes in den Kapillaren von 0,5 bis 5 Sekunden.



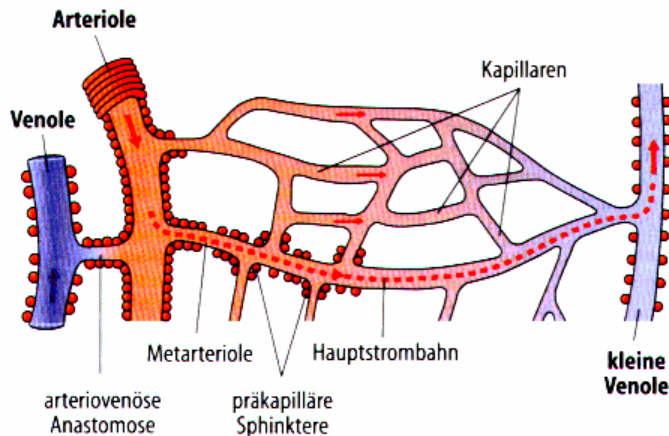


Abbildung 3: Schema der terminalen Strombahn. Glatte Muskelfasern sind kreisförmig an der Gefäßwand dargestellt; aus: [Sch00]

Die Arteriolen regulieren über ihre Muskelkontraktion die Durchblutung des nachgeschalteten Kapillarnetzes. Unter Ruhebedingungen sind nur etwa ein Drittel aller Kapillaren durchströmt, die effektive Austauschoberfläche beim Menschen beträgt dann etwa 300m<sup>2</sup>. Die Kapillardichte ist von Organ zu Organ verschieden, am höchsten ist sie im Gehirn, dem Myokard und den Nieren.

Der Stoffaustausch in den Kapillaren geschieht auf verschiedenen Wegen. Lipidlösliche Stoffe wie zum Beispiel die Atemgase O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> können durch die gesamte Fläche des Endothels diffundieren. Das Konzentrationsgefälle dieser Substanzen zwischen Blut und Gewebe wird nahezu vollständig ausgeglichen, die Menge der ausgetauschten Stoffe ist proportional zur lokalen Durchblutung (durchblutungslimitierter Austausch). Wasserlösliche Substanzen wie Glukose, Aminosäuren, Proteine und das Wasser selbst können die Kapillarwand dagegen nur durch Poren oder interzelluläre Spalten passieren (diffusionslimitierter Austausch). Die Transportgeschwindigkeit hängt dabei wesentlich vom Verhältnis der Molekülgröße zum Porenradius ab. Während bei kleinen Molekülen wie Glukose die Diffusion nahezu ungestört verläuft, können größere Moleküle die Kapillarwand zunehmend schlechter passieren.

Kapillaren vom kontinuierlichen Typ, wie sie im Herz- und Skelettmuskel, der Lunge und im Gehirn zu finden sind, besitzen kein Porensystem. Der Haupttransportweg wasserlöslicher Stoffe ist in diesen Gefäßen die Passage der interzellulären Spalten zwischen den Endothelzellen. In diesen Spalten befinden sich so genannte „tight junctions“. Diese Haftstränge zwischen benachbarten Zellen sind im Gehirn lückenlos und bilden zusammen mit den Gliazellen die Blut-Hirn-Schranke (BHS), die den Übertritt hochmolekularer Substanzen aber auch von Bakterien und Viren vom Blut in die Nervenzellen verhindert (Abb. 4). Die BHS kann bei einer Reihe von Erkrankungen wie z.B. Entzündungen, bei Tumoren oder Durchblutungsstörungen des Gehirns aber auch bei Vergiftungen oder Hypoxie durchbrochen sein.

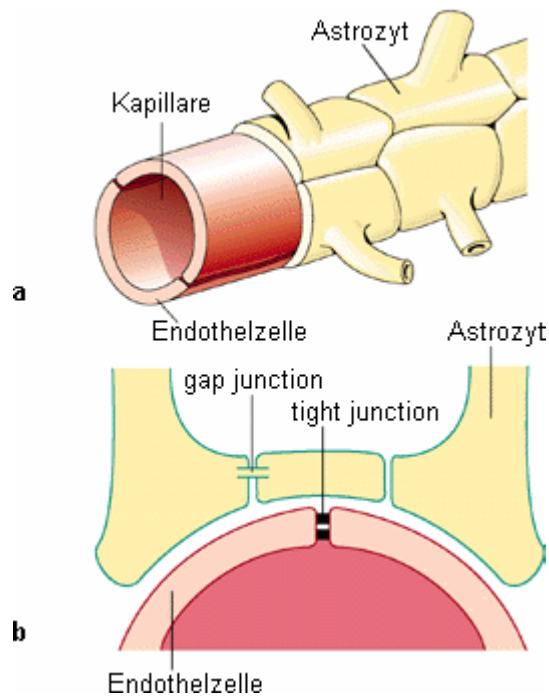


Abbildung 4: Blut-Hirn-Schranke, a) räumlich, b) Querschnitt; aus: [Dee92]

Das Kapillarbett bildet das Ende des arteriellen Gefäßbaumes. Die Kapillaren münden in Venolen, die das Blut in immer größeren Venen sammeln, bis es schließlich über die Vena cava bzw. Venae pulmonales wieder das Herz erreicht. Der Blutfluss durch das Kapillarbett, der für die Versorgung der Zellen mit Nährstoffen sowie den Abtransport von Stoffwechselprodukten verantwortlich ist, wird „mikrovaskuläre Perfusion“ – oder oft auch nur „Perfusion“ genannt.

### 1.1.2 Perfusion des Gehirns

In Ruhe erhält das Gehirn etwa 15% des Herzzeitvolumens an Blut. Die durchschnittliche Durchblutung beträgt dann  $50-60 \text{ ml} \cdot 100\text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ . Tabelle 1 zeigt die Perfusion des Gehirns im Vergleich zu anderen Organen. Obwohl es nur 2% der Körpermasse ausmacht, entfällt auf das Gehirn 20% des Gesamtenergieumsatzes, wobei als Energiequelle fast ausschließlich Glukose dient.

Tabelle 1: typische Perfusionswerte eines Erwachsenen; aus: [Sch00]

Organ bzw. Gewebe	Ruhedurchblutung [ml·100g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ]	maximale Durchblutung, [Verh. zur Ruhedurchblutung]
Niere	350	1,5
Myokard	70-80	6
Gehirn	50-60	2,5
Magen, Darm	50	8
Leber	30	6
Haut	10-15	15
Skelettmuskel	2-4	20

Der hohe Energieverbrauch zusammen mit den geringen Energie- und Perfusionsreserven machen das Gehirn anfällig für Durchblutungsstörungen, auch wenn diese nur kurz andauern.

Das Blut erreicht das Gehirn durch 4 Schlagadern, den Arteriae carotes communes und vertebrales (Abb. 5).

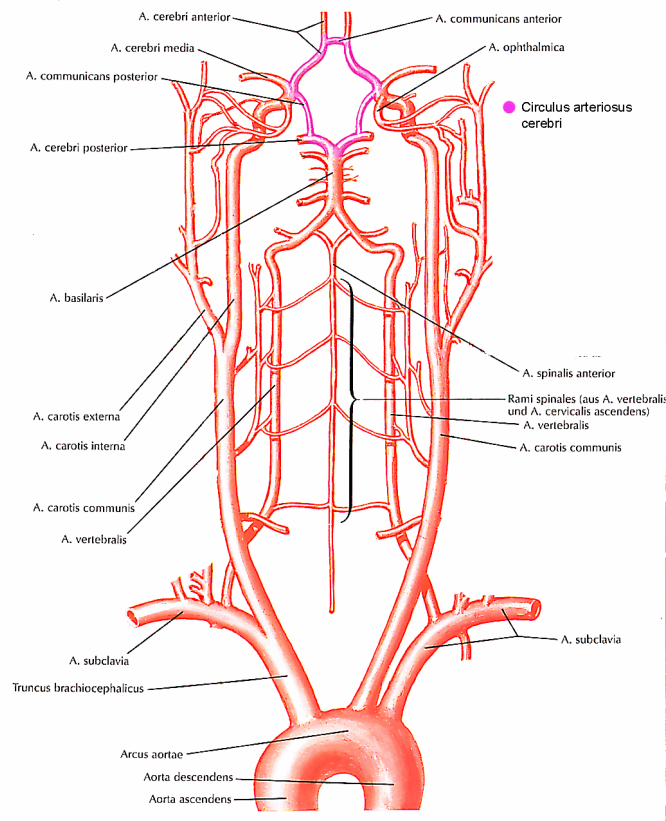


Abbildung 5 : vereinfachtes Schema der arteriellen Versorgung des Gehirns; nach: [Net97]

Das Hirnparenchym wird hauptsächlich direkt von den Arteriae carotes internae sowie den Arteriae vertebrales versorgt. Die Versorgungsgebiete der vorderen und hinteren Strombahn zeigt Abbildung 6. Vermindert sich der Blutfluss in einem Gefäß bei Verengungen zum Beispiel durch arteriosklerotische Plaques, Dissektion oder Thrombenbildung, so kann der Perfusionsverlust teilweise kompensiert werden. Verschiedene Anastomosen verbinden die Gefäße untereinander, am bedeutendsten ist wohl der Circulus arteriosus cerebri (Circulus Willisii). Wie in Abbildung 5 zu erkennen bildet dieser Circulus als Gefäßring sowohl die Verbindung von vorderem und hinterem Strombahngebiet als auch die von rechter und linker Gehirnhälfte. Die Arteriae communicantes posteriores sind unter normalen Flussbedingungen nicht selten primär zwar angelegt, häufig aber kaum durchströmt. Erst im Fall eines Perfusionsdefizites werden diese genutzt und es findet eine Umverteilung des Blutflusses statt, die auch als Kollateralisierung bezeichnet wird.

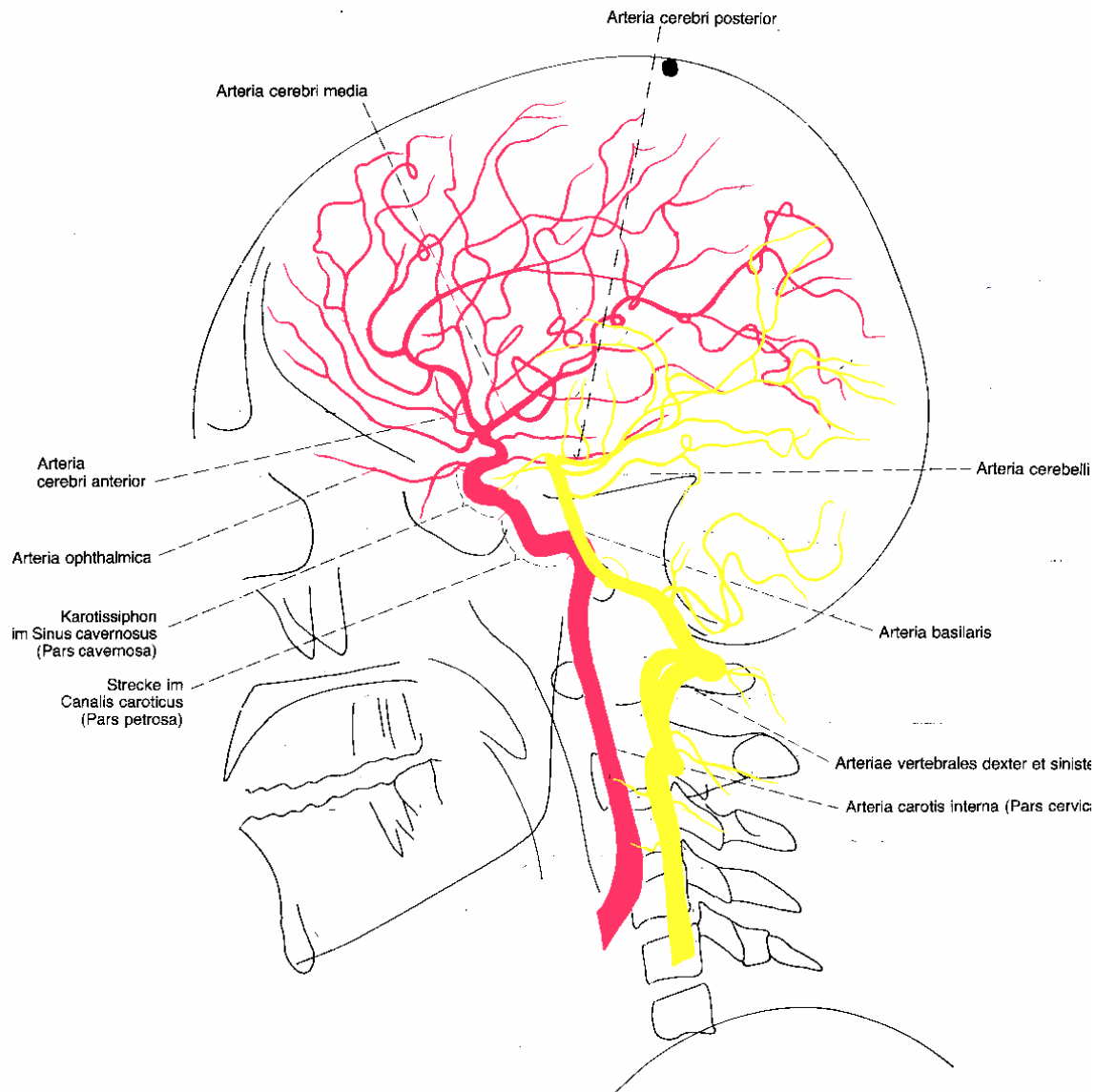


Abbildung 6: Angiographie der Karotis (rot) und Vertebralis (gelb); nach: [Wic85]

Der Anteil der Blutgefäße beträgt etwa 4% des Hirnvolumens. Die lokale Perfusion schwankt zwischen  $20\text{-}30\text{ ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$  in der weißen Substanz und  $60\text{-}100\text{ ml}\cdot 100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$  in der grauen Hirnsubstanz. Nach dem 30. Lebensjahr nimmt die regionale Durchblutung beim Menschen ab.

## 1.2 Pathologie der Perfusion

Der Großteil der Untersuchungen wurde an Patienten mit Hirntumoren, insbesondere Gliomen, sowie an Patienten mit Gefäßverschlüssen bzw. -fehlbildungen durchgeführt. Dabei unterscheiden sich die Untersuchungsziele bei diesen beiden Patientengruppen ganz erheblich. Bei Tumorpatienten ist die mikrovaskuläre kapilläre Blutversorgung des neoplastischen Gewebes von Interesse, insbesondere auch deren Heterogenität. Der Blutfluss soll dabei quantifizierbar sein, um Rückschlüsse auf die Malignität des Tumors ziehen zu können und über die Quantifizierung des Blutflusses verschiedene Messungen im Therapieverlauf vergleichbar zu machen. Bei der Untersuchung von Gefäßerkrankungen steht die Darstellung des Gefäßlumens der großen Gefäße (Arterien) im Vordergrund, wobei eine möglichst hohe örtliche Auflösung erforderlich ist. Bei Stenosen ist sowohl der Grad des Gefäßverschlusses von Interesse aber auch die Frage, in welchem Maß durch die Kollateralisierung das Perfusionsdefizit kompensiert werden kann.

### 1.2.1 Gliome

Unter den primären Hirntumoren, die etwa 2/3 aller intrakraniellen Tumoren ausmachen, haben Gliome einen Anteil von 30-50% [Sch98]. Die Zahl der Neuerkrankungen liegt bei etwa 4-5 pro Jahr auf 100000 Einwohner. Gliome zählen zu den neuroepithelialen Tumoren, der größten Gruppe der hirneigenen Neoplasien. Sie gehören zu den genetisch am besten untersuchten soliden Tumoren. Über die Entstehung der Hirntumoren ist nur sehr wenig bekannt.

Die Einteilung der Gliome erfolgt nach den wahrscheinlichen Ursprungszellen der einzelnen Entitäten. Dementsprechend werden Tumoren astrozytären Ursprungs als Astrozytome, oligodendroglialen Ursprungs als Oligodendrogliome und ependymalen Ursprungs als Ependymome bezeichnet. Die Biopsie gilt als Goldstandard bei der Klassifikation von Tumoren. Die histopathologische Gradierung beruht auf einer Reihe mikroskopischer Merkmale wie:

- Zelldichte
- Zell- und Kernpolymorphie
- Differenzierungsgrad der Zellen
- mitotische Aktivität
- Endothelproliferation
- Gewebsnekrose.

Die Klassifikation gelingt meist zuverlässig, Probleme entstehen, wenn Tumorzellen weitgehend undifferenziert sind, wenn Tumoren atypische Differenzierungsmerkmale aufweisen oder Mischformen von Tumoren mit unterschiedlichen Zelltypen nachweisbar sind.

Gliome haben eine Tendenz zur Progression und zum Fortschreiten zu einem höheren Grad der Anaplasie des Gewebes während des Verlaufs der Krankheit. Aus diesem Grund ist eine Einstufung des Malignitätsgrades eines Glioms, das so genannte „Grading“, sinnvoll. Es existieren verschiedene Systeme zur Beurteilung des Malignitätsgrades eines Tumors [Ker49, Kle93a, Kle93, Rin50, Zue79]. Das WHO-System hat im deutschsprachigen Raum die weiteste Verbreitung erlangt. Nach der aktuellen Fassung der WHO-Klassifikation der Hirntumoren werden dabei allen intrakranial vorkommenden Neoplasien unabhängig von der Gewebszugehörigkeit Malignitätsgrade zugeordnet. Das WHO-System umfasst die Grade 1 bis 4, wobei die einzelnen Grade den Überlebenswahrscheinlichkeiten zugeordnet sind. Der WHO Grad I entspricht dabei einem hoch differenzierten Tumor mit langsamem Wachstum und günstiger Prognose. Grad IV Tumoren sind hochmaligne, wenig differenzierte Tumoren mit hohem Proliferationspotenzial und sehr ungünstiger Prognose. Die richtige Gradierung ist in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie bei der Therapieentscheidung von Bedeutung. Patienten mit Tumoren vom Grad I haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 8-10 Jahren, während Patienten mit Grad-IV-Glioblastomen im Durchschnitt nur 9 Monate überleben.

Ein charakteristisches Merkmal von Gliomen ist ihre intratumorale Heterogenität, das heißt das Vorliegen unterschiedlich differenzierter Areale innerhalb eines Tumors. Die Wahl der Biopsiepunkte kann daher bei ausgedehnten Tumoren schwierig sein. Um die höchstgradigen Regionen der Läsion zu bestimmen, werden üblicherweise Punkte mit starkem Anreicherungsverhalten nach Kontrastmittelgabe gewählt, in denen die Blut-Hirn-Schranke massiv gestört ist. Dies ist jedoch kein sicheres Kriterium, einige maligne Gliome zeigen zum Beispiel überhaupt keine Anreicherung [Cha88]. Studien deuten darauf hin, dass etwa 10-25% aller stereotaktischen Biopsien nicht die höchstgradigen Bereiche treffen, und so der Malignitätsgrad unterschätzt wird [Cof88, Fei91].

Die Perfusion als Ausdruck der Vaskularisation spielt bei der Einteilung und Klassifikation, bei der Malignisierung aber auch der Therapiekontrolle eine wesentliche Rolle. Der Neubildung von Blutgefäßen, der Angiogenese, wird eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung und Malignisierung von Tumoren zugerechnet [Pla94, Fol90]. Weidner wies 1991 nach, dass die Wahrscheinlichkeit einer Metastasenbildung beim Mamma-Karzinom linear mit der Kapillardichte korreliert [Wei95]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei Lungen- und Prostatakarzinomen sowie bei Hirntumoren gemacht [Wei93, Leo96].

Gliome zählen zu den am stärksten vaskularisierten Tumoren überhaupt. Die Beurteilung der Gefäßdichte als auch der Gefäßqualität ist eine wichtige Komponente der meisten histologischen Grading-Systeme. Endothelzellproliferation ist ein Charakteristikum von malignen Gliomen und fehlt bei niedriggradigen Tumoren dieser Gruppe. Die maligneste Gliomform, das Glioblastom, ist ein hoch vaskularisierter Tumor, der als histologisches Merkmal typische mikrovaskuläre Proliferationen zeigt (Abb. 7).

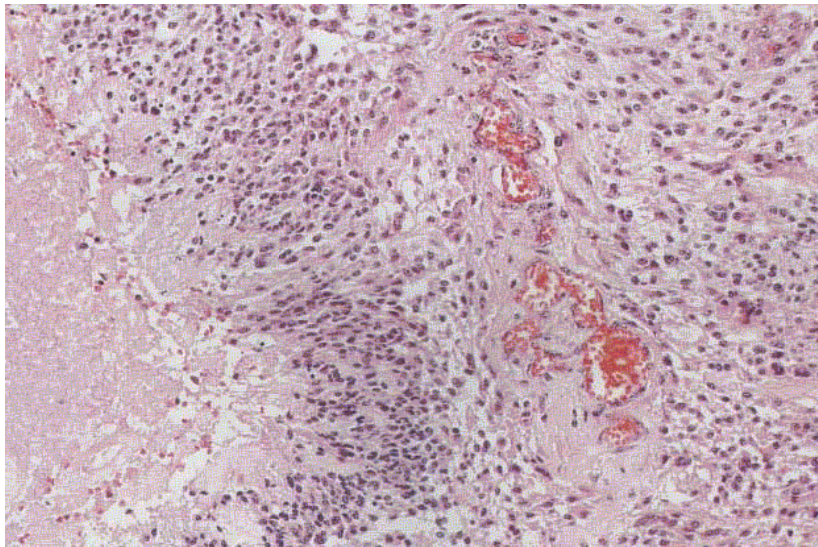


Abbildung 7: Histologie eines Glioblastoms (Grad IV). Erkennbar sind kleine anaplastische Tumorzellen, vaskuläre Proliferation, sowie nekrotische Areale. aus: [Kle93a]

Obwohl manche Glioblastome "de novo" entstehen, gehen ein Großteil dieser Tumoren aus primär niedriggradigen Gliomen hervor. Schon früh wurde erkannt, dass Angiogenese und die Fähigkeit, Blutgefäße aus der Tumorumgebung zu rekrutieren, ein bedeutender Faktor für den Übergang von benignen zu malignen Gliomen ist [Sch35]. Auch das Tumorwachstum und die Invasion des Tumors in das benachbarte Gewebe sind abhängig von der Angiogenese. Ohne die Penetration von Blutgefäßen können die Tumoren nur bis zu einer Größe von 1-2 mm wachsen, die Energiezufuhr erfolgt dann durch Diffusion [Fol89]. Avaskuläre Tumoren wachsen in der Regel nicht invasiv [Abr95]. Burger et al. konnten in einer großen Studie an 1440 malignen Astrozytomen nachweisen, dass bei anaplastischen Astrozytomen für die mittlere Überlebenszeit ausschließlich die vaskuläre Proliferation signifikant ist [Bur85]. Daraus ergeben sich berechnete Hoffnungen auf neue Ansätze zur Behandlung dieser Tumoren: antiangiogenetische Therapie von Gliomen ist neben der Gentherapie und der Immuntherapie ein dritter Stützpfeiler zukünftiger Therapiekonzepte [Fin95].

Ziel einer kurativen Therapie ist die vollständige Entfernung bzw. Zerstörung des neoplastischen Gewebes bei gleichzeitiger Schonung des umliegenden Hirns [Alb92]. Allgemein kann gesagt werden, dass niedriggradige Gliome meist ausschließlich operativ behandelt werden, bei unvollständiger Resektion kommen postoperativ Chemo- und Radiotherapie hinzu, die die progressionsfreie Zeit signifikant verlängern [She77]. Bei malignen Astrozytomen ist die Bestrahlung nach einer Operation die Regel, sie trägt allerdings nur palliativen Charakter. Sie kann die neurologische Symptomatik verringern und verlängert die mediane Überlebenszeit nach einem neurochirurgischen Eingriff um einige Monate [Wal78]. Bei inoperablen Tumoren bleibt die Radiotherapie die einzige Behandlungsform. Je nach Lage, Ausdehnung und Art des Tumors werden unterschiedliche Verfahren und Bestrahlungsdosen angewandt. Das strahlentherapeutische Zielvolumen, die erweiterte Tumorregion, schließt den Tumor und einen Sicherheitsabstand von 2 cm nach allen Seiten ein. Bei diffus infiltrierenden



oder metastasierenden Tumoren kann die Bestrahlung auch auf das gesamte Hirn oder den cerebrospinalen Liquorraum ausgedehnt werden. Die Bestrahlungsdosis richtet sich nach der individuellen Strahlensensibilität der Neoplasie, bei Gliomen werden meist 50-65 Gy appliziert. Bei kleinem Tumor- oder Rezidivvolumen, das mit bildgebenden Verfahren gut abgrenzbar ist, kommt die stereotaktische Bestrahlung zum Einsatz.

Da die Vaskularisation und Perfusion wichtige Parameter bei der Tumorcharakterisierung sind, wurden fast alle verfügbaren Messtechniken auch an Hirntumoren angewandt. Nuklearmedizinische Methoden wie die Positronemissionstomographie (PET) oder die Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) können mit entsprechenden frei diffusiblen Tracer-Substanzen wie zum Beispiel  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  zur Blutflussmessung verwendet werden. Die Verfahren sind jedoch aufwendig, zur Quantifizierung muss die Konzentration des Tracers direkt in der zuführenden Arterie gemessen werden. Die Ortsauflösung ist relativ gering, sie liegt im Bereich von 5 mm. Gebräuchlicher sind die kontrastmittelgestützte dynamische Perfusions-CT und -MRT, sowie die digitale Subtraktionsangiographie. Die Perfusionsbildgebung verfolgt dabei folgende Ziele:

- a) die Gradierung des Tumors zur Abschätzung der Prognose und Wahl der Therapieform, wobei eine erhöhte Vaskularisation mit einer erhöhten Tumormalignität korreliert [Bre72, Aar94],
- b) die Differenzierung unterschiedlich perfundierter Areale innerhalb eines heterogenen Tumors, und damit eine verbesserte Planung der Biopsiepunkte, und
- c) die Therapiekontrolle, insbesondere nach Einsatz antiangiogenetischer Medikamente wie etwa Thalidomid.

### 1.2.2 Zerebrale Gefäßerkrankungen

Die Liste der häufigsten Todesursachen führen weiterhin die Kreislauferkrankungen an. Von über 405000 Todesfällen im Jahr 1999 in Deutschland entfallen dabei fast 86000 auf Hirngefäßerkrankungen (Quelle: Statistisches Bundesamt [Sta01]). Der Großteil davon wird durch Erkrankungen verursacht, die spontan zum Verschluss eines Gefäßes führen, zum Beispiel Atherosklerose, Dissektionen, Thrombosen oder Embolien. Seltener sind Gefäßmissbildungen wie arteriovenöse Malformationen.

#### *Gefäßstenosen*

Atherosklerose ist eine progressive entzündliche Erkrankung der Wand großer Arterien, die durch die Ansammlung von Lipiden, fibrösen Elementen, glatten Muskelzellen, Entzündungszellen und im fortgeschrittenen Stadium von Calcium gekennzeichnet ist. Durch die veränderte Blutströmung an der Gefäßverengung oder aber häufiger durch Ruptur der atherosklerotischen Plaques können sich Thromben bilden, die nachfolgend zu Gefäßverschlüssen führen. Ein direkter Gefäßverschluss durch die Plaques tritt eher selten auf.

Dissektionen sind krankhafte Aufspaltungen einer Arterienwand, die Folge einer atherosklerotischen Wandveränderung sein können, aber auch spontan oder in Folge eines Traumas auftreten. Nach einem Riss in der innersten Wandschicht einer Arterie erfolgt eine Einblutung zwischen die Gefäßwandschichten (sog. Wühlblutung). Dabei kann sich innerhalb der Gefäßwand ein mit Blut gefüllter Hohlraum bilden, der sich durch die Pulsation in Richtung des Blutstromes weiter ausdehnt, und letztlich das Gefäß verschließt [Bro].

Der Grad der Stenosierung ist das wesentliche Kriterium bei der Wahl der Therapieform Schlaganfallgefährdeter Patienten. Ein wichtiges Ergebnis des „North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial“ (NASCET) sowie der „Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study“ (ACAS) war die Feststellung, dass eine Endarterektomie sowohl für symptomatische als auch asymptomatische Patienten vorteilhaft ist, wenn der Stenosegrad 70% überschreitet [NAS91]. Der Goldstandard zur Bestimmung des Stenosierungsgrades ist die Röntgen-Angiographie. Als nichtinvasives (Screening-)Verfahren wird Doppler-Ultraschall eingesetzt, wobei die Flussgeschwindigkeit in den Gefäßen gemessen wird. Die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (Peak Systolic Velocity - PSV) in einer Carotis steigt zunächst proportional zum Grad der Stenosierung an und erreicht bei 90-prozentiger Stenose den Maximalwert [Spe79]. Zwischen 90% und Okklusion fällt die Flussgeschwindigkeit nahezu linear auf 0 cm/s ab. Die PSV hat dabei die größte Signifikanz unter allen Parametern, die mittels Ultraschall messbar sind [Hun93]. Eine komplett nichtinvasive Bestimmung des Stenosegrades ohne den Einsatz ionisierender Strahlung ist wünschenswert, kann aber mit den bisherigen Untersuchungstechniken nicht zuverlässig gewährleistet werden. Wird anstelle einer Angiographie eine kombinierte Ultraschall/MR-TOF-Angiographie vorgenommen, beträgt die

Rate der falsch indizierten Endarterektomien 25% [Tie00]. Stenosegrade unterhalb der Schwelle von 70% werden jedoch fast immer richtig detektiert. Die Studie gelangt zu dem Schluss, dass die Kombination aus Doppler-Ultraschall und MR Angiographie die Röntgen-Angiographie ersetzen kann, wenn die Rate der falsch indizierten Endarterektomien auf ein vertretbares Maß reduziert werden kann.

Wird die Blutzufuhr in einer hirnversorgenden Arterie vermindert oder fällt ganz aus, so sorgen eine Reihe von Anastomosen für eine Umverteilung des Blutflusses und die Aufrechterhaltung der Versorgung des gesamten Gehirns. Dieser Vorgang wird auch als Kollateralisierung bezeichnet. Der Prozess wird durch die Erweiterung des Strömungsquerschnitts der Arteriolen in den minderversorgten Hirnarealen unterstützt. Wie gut der Ausfall der Versorgung kompensiert werden kann, hängt unter anderem von der individuellen Gefäßmorphologie ab. Nicht selten sind einzelne Gefäße nicht angelegt, so dass dann die Folgen eines Gefäßverschlusses gravierender sind. Die Kollateralisierung des Blutflusses über den Circulus Willisi ist ausschlaggebend für das Infarktrisiko von Patienten mit Carotidenokklusion [Sch94, Mir95].

Stenosen verändern die Hämodynamik und führen zum Beispiel zu veränderten Ankunftszeiten des Blutes in distalen Segmenten der betroffenen Gefäße. Ultraschall-Untersuchungen mit Kontrastmittel zeigen, dass die Anflutung der Blutgefäße bei Vorliegen einer einseitigen ACI-Stenose in der Regel rechts und links nicht synchron erfolgt, vielmehr weist die betroffene Seite meist eine Verzögerung der Blutankunftszeit auf [persönliche Mitteilung PD Dr. Valdueza, Dr. Schreiber]. Es besteht die Hoffnung, aus der Verzögerung der Ankunftszeit Rückschlüsse auf den Stenosegrad ziehen zu können.

### *Arteriovenöse Malformationen*

Arteriovenöse Malformationen (AVM) sind Fehlbildungen des cerebralen Gefäßsystems, die meist erblich bedingt sind und in der Regel zunächst unbemerkt bleiben. Entsprechend ihrer Entstehung und Architektur werden piale, durale und gemischt piale-durale AVM unterschieden. Piale (=parenchymale) AVM bestehen aus einem Gefäßknäuel („Nidus“) aus abnormalen Arterien und Venen sowie dilatierten zu- und abführenden Gefäßen. Etwa die Hälfte dieser AVM wird durch Blutungen symptomatisch, bevorzugt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, die Blutungswahrscheinlichkeit beträgt 2-3% pro Jahr. Bei einem Viertel der Patienten treten Krampfanfälle auf. Durale AVM sind seltener, es handelt sich hierbei um zum Beispiel aufgrund von Sinusthrombosen erworbene Fisteln zwischen kleinen duralen Arterien und den großen venösen Sinus. Sie werden häufig zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr durch Kopfschmerzen, Sehstörungen oder Nervenlähmungen symptomatisch. Patienten mit AVM zeigen oft neuropsychologische Veränderungen, die sich nach einer Therapie signifikant verbessern [Mah91, Wen98]. Unbehandelte AVM bergen das Risiko einer spontanen Blutung, können aber im Vergleich zur neurochirurgischen Behandlung trotzdem eine bessere Prognose

haben. Die Risiken einer Operation können anhand einiger Kriterien beurteilt werden. Verbreitet ist die Klassifikation der AVM nach dem Spetzler-Martin System [Spe86], wobei die Größe, Lage und das venöse Abflussmuster betrachtet werden. Es konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg mit diesen Faktoren korreliert [Mas97, Duo98].

Im Verlauf einer Therapie durch sukzessive Obliteration und/oder Operation bzw. Radiochirurgie sind oft mehrere Angiographien nötig. Zur Operationsplanung und Bestrahlungsplanung muss die genaue Anatomie und Lage der versorgenden Arterien ermittelt werden. Bei der Verlaufskontrolle ist die Überprüfung des erreichten Gefäßverschlusses von Bedeutung.

### *Bildgebung*

Das Verfahren der Wahl zur Bildgebung der intrakraniellen Gefäße ist die kontrastmittelbasierte digitale Subtraktionsangiographie (DSA), die die Gefäße unter Röntgendurchleuchtung nach Injektion eines jodhaltigen Kontrastmittels darstellt. Dabei wird das Durchleuchtungsbild vor der Injektion des Kontrastmittels mittels eines digitalen Bildprozessors subtrahiert, so dass nur das Bild des Kontrastmittels und damit der Gefäße verbleibt. Die Ortsauflösung der DSA ist hervorragend, durch die Einführung des Katheters in kleinste arterielle Gefäßäste kann in einzelnen Regionen eine hohe Kontrastmittelkonzentration und damit eine hochauflösende Darstellung erzielt werden (superselektive Arteriographie). Die Aufnahme einer dynamischen Bildserie während der Kontrastmittelinjektion zeigt die Blutflussdynamik und die venöse Drainage.

Die hohe örtliche Auflösung und die Erfassung der Dynamik des An- und Abflutens des Kontrastmittels machen das Verfahren zum Goldstandard der Diagnostik. Zu den Nachteilen der DSA zählt, dass:

- es ein aufwendiges und invasives Verfahren ist,
- die DSA als Projektionstechnik keine echte dreidimensionale Gefäßdarstellung liefert, und nicht alle Projektionsrichtungen anatomisch möglich sind,
- nephrotoxische Kontrastmittel und ionisierende Strahlung den Patienten belasten,
- die arterielle Katheterisierung die Gefäße verletzen oder durch Thrombenbildung Ischämien auslösen kann. Bei etwa 20% aller angiographierten Patienten sind kleinste ischämische Läsionen im Gehirn nachweisbar, die klinisch jedoch unauffällig bleiben [Ben99].

Die Angiographie mittels MRT oder CT ist weniger invasiv und liefert dreidimensionale Datensätze. Im Vergleich zur DSA ist allerdings die örtliche Auflösung geringer (0.5 bis 1mm). Ein weiterer Nachteil dieser Techniken ist bisher die weitgehend fehlende Information über die Dynamik des Blutflusses.

Als Alternativverfahren bieten sich Doppler- und Duplex-Ultraschall-Methoden an. Damit lassen sich zum Beispiel Plaques in den extrakraniellen Gefäßen gut darstellen und die Blutfluss-geschwindigkeiten messen. Auch intrakranielle Flussmessungen sind möglich, so dass die Sonografie zunehmend als Routineverfahren zur funktionellen Gefäßdiagnostik eingesetzt wird.

### 1.3 Physik und Technik der Magnetresonanz

Im Jahr 1946 entdeckten Felix Bloch und Edward Purcell unabhängig voneinander das Phänomen der magnetischen Resonanz der Atomkerne [Blo46, Pur46]. Nachdem in den darauf folgenden Jahren zunächst die Ursachen und Effekte der Kernresonanz untersucht wurden, fand das Verfahren bald Verwendung bei der Strukturanalyse organischer Verbindungen mittels MR-Spektroskopie. Im Jahr 1973 veröffentlichte Paul Lauterbur den ersten Artikel, in dem die magnetische Resonanz zur Bildgebung verwendet wurde [Lau73]. Die Aufnahme und Rekonstruktion der Bilddaten erfolgte nach dem gleichen Prinzip wie bei der Computertomographie, ein Verfahren, das in der MR inzwischen kaum noch gebräuchlich ist. Die MR-Bildgebung als nicht invasives Verfahren, das ohne den Einsatz ionisierender Strahlung auskommt und einen hervorragenden Weichteilkontrast in den Bildern erzeugt, hat die medizinische Bildgebung revolutioniert. War die MRT anfangs noch ausschließlich auf die Darstellung der Morphologie beschränkt, so wurden im letzten Jahrzehnt eine Reihe von funktionellen Bildgebungstechniken möglich. Leistungsfähige Tomographen erlauben heutzutage zum Beispiel die Messung der Perfusion [Ros89], Diffusion [Bih86] und Gehirnaktivierung [Bel91].

#### 1.3.1 Kernspin und Magnetisierung

Atomkerne mit ungerader Anzahl an Nukleonen besitzen im Grundzustand einen von Null verschiedenen Eigendrehimpuls, auch Kernspin genannt. Lediglich die g-g-Kerne wie zum Beispiel  $^4\text{He}$ ,  $^{12}\text{C}$  und  $^{16}\text{O}$ , die eine gerade Protonen- und Neutronenzahl aufweisen, haben keinen Kernspin. Sie machen 1/3 aller stabilen Kerne aus. Mit dem Spin ist ein magnetisches Dipolmoment  $\vec{\mu}$  verbunden, das proportional zum Kernspin  $\vec{J}$  ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J}. \quad (2.1)$$

Die Proportionalitätskonstante  $\gamma$ , das gyromagnetische Verhältnis, ist spezifisch für jeden Kern. Bei Protonen beträgt  $\gamma$   $2,675 \cdot 10^8$  rad/T/s. Der Betrag des Kernspinvektors wird oft in Einheiten des Planckschen Wirkungsquantums  $\hbar$  angegeben, beim Proton ist  $|\vec{J}| = \frac{1}{2} \hbar$  (Spin  $\frac{1}{2}$  - Teilchen). Der Kernspin kann halbzahlige ( $^{23}\text{Na} - 3/2 \hbar$ ) oder ganzzahlige ( $^{10}\text{B} - 3 \hbar$ ) sein. Liegt ein äußeres Magnetfeld  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  an, so tritt dieses in Wechselwirkung mit dem magnetischen Dipolmoment des Korns. Dabei kann der Kern verschiedene Energiezustände einnehmen, diese sind quantisiert. Aus der Quantenmechanik ergibt sich sowohl eine Quantisierung des Betrags von Kernspin und magnetischem Moment, als auch der Richtung. Ein Spin  $\frac{1}{2}$  - Kern wie das Proton kann in einem äußeren Magnetfeld nur zwei Orientierungen einnehmen, nämlich in Richtung von  $\vec{B}_0$  oder entgegen gerichtet (Abb. 8). Die Richtungsquantisierung verhindert dabei die vollständige Richtungsgleichheit von  $\vec{B}_0$  und  $\vec{J}$ , zwischen

beiden besteht ein konstanter Öffnungswinkel. Die Richtungsungleichheit wiederum führt zu einer Präzessionsbewegung des Magnetischen Moments um  $\vec{B}_0$ , die Präzessionsfrequenz beträgt  $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$  und wird als Larmorfrequenz bezeichnet (beim Proton ca. 42,56 MHz bei 1 Tesla).

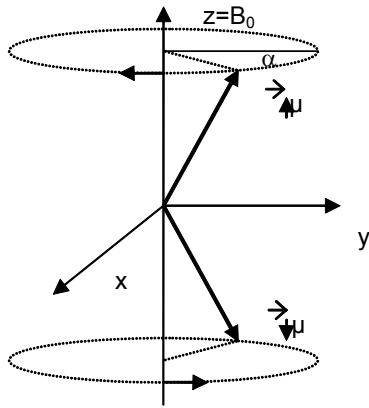


Abbildung 8: Richtungsquantisierung des Protonen-Kernspins im äußeren Magnetfeld. Die zwei möglichen Zustände der Orientierung unterscheiden sich in ihrer potenziellen Energie.

Die zusätzliche potenzielle Energie eines Kerns im äußeren Feld ist proportional zur angelegten Feldstärke und beträgt  $E_{pot} = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu_z \cdot B_0$ . Zwischen paralleler und antiparalleler Ausrichtung des Kernspins eines Protons besteht eine Energiedifferenz von  $\Delta E = \gamma \cdot \hbar \cdot B_0$ . Der energetisch niedrigere Zustand bei paralleler Ausrichtung wird bevorzugt eingenommen, er hat eine höhere Besetzungswahrscheinlichkeit. Die Besetzungswahrscheinlichkeit der Zustände hängt von ihrer Energie im Verhältnis zur thermischen Energie ab, und kann durch die Boltzmann-Statistik beschrieben werden. Bei einem 2-Niveausystem wie dem Proton ist das Verhältnis der Besetzungszahlen p bei der Temperatur T gerade:

$$\frac{p_{\uparrow}}{p_{\downarrow}} = e^{\frac{\Delta E}{k \cdot T}} = e^{\frac{\gamma \cdot \hbar \cdot B_0}{k \cdot T}}. \quad (2.2)$$

Bei Raumtemperatur errechnet sich eine geringe Besetzungszahldifferenz von etwa  $10^{-6}$ . Trotzdem ist aufgrund der hohen Protonenzahl in biologischem Gewebe eine makroskopische Magnetisierung messbar, die sich als vektorielle Summe aller magnetischen Momente berechnet. Der Präzessionswinkel ( $\alpha$  in Abb. 8) jedes einzelnen Kernmomentes ist im thermischen Gleichgewicht eine Zufallsgröße, die sich bei jeder Wechselwirkung zweier Kernspins ändern kann. Durch diese Inkohärenz der Phasenwinkel liegen die Richtungen aller magnetischen Momente auf einem Doppel-Kegel mit der Rotationsymmetrieachse in Richtung

von  $\vec{B}_0$ . Als Gesamtsumme aller Momente ergibt sich eine Magnetisierung  $\vec{M}$ , die vollständig parallel zu  $\vec{B}_0$  ist. Sie wird daher auch als Longitudinalmagnetisierung bezeichnet.

### 1.3.2 Anregung und freie Relaxation

Für den Fall keiner oder einer schwachen Wechselwirkung der Spins untereinander, lässt sich die quantenmechanische Bewegungsgleichung der einzelnen Spins auf die makroskopische Magnetisierung übertragen:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}(t) = \vec{M}(t) \times \gamma \cdot \vec{B}(t). \quad (2.3)$$

Die Gleichung (2.3) beschreibt eine Kreiselbewegung der Magnetisierung  $\vec{M}(t)$  um die Richtung des äußeren Magnetfeldes  $\vec{B}(t)$ . Sind  $\vec{M}$  und  $\vec{B}$  gleichgerichtet (zum Beispiel im thermischen Gleichgewicht), so ist die zeitliche Änderung Null. Weichen die Richtungen voneinander ab, so führt  $\vec{M}$  eine Präzessionsbewegung um  $\vec{B}$  mit der Larmorfrequenz aus. Diese Präzession der makroskopischen Magnetisierung ist messbar, da sie in einer senkrecht zum Magnetfeld  $\vec{B}$  angebrachten Antenne eine Spannung induziert. Die Spannung ist proportional zum Anteil von  $\vec{M}$ , der aus der Richtung von  $\vec{B}$  ausgelenkt wurde, die als Transversalmagnetisierung bezeichnet wird. Die Störung des thermischen Gleichgewichts, die zu einer Auslenkung der Magnetisierung aus der Magnetfeldrichtung führt, kann durch geeignete Hochfrequenzpulse erreicht werden, die im folgenden kurz beschrieben werden.

Wie aus Gleichung (2.3) ersichtlich, präzediert die makroskopische Magnetisierung immer um die Richtung des anliegenden Magnetfeldes. Wird zusätzlich zum konstanten Magnetfeld  $\vec{B}_0$  ein zeitlich veränderliches Magnetfeld  $\vec{B}_1(t)$  eingestrahlt, so ist das am Kern anliegende Feld gerade die Summe der beiden Felder. Wenn die Richtung von  $\vec{B}_1(t)$  senkrecht zu  $\vec{B}_0$  ist, und mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  der Kerne moduliert ist (Resonanzbedingung), so lässt sich die makroskopische Magnetisierung aus der Ruhelage auslenken.  $\vec{M}(t)$  beschreibt dabei eine spiralförmige Bahn (Abb. 9).



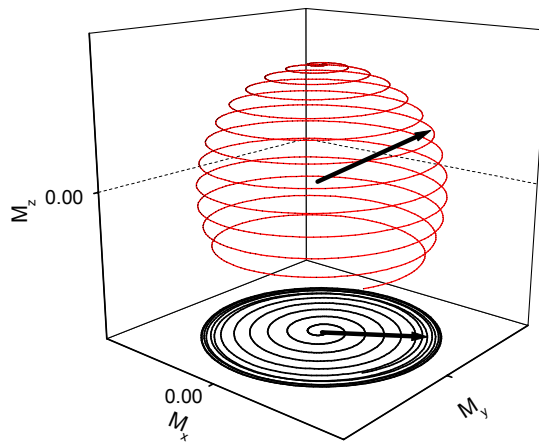


Abbildung 9: Zeitentwicklung des makroskopischen Magnetisierungsvektors beim Einstrahlen eines magnetischen Wechselfeldes der Larmorfrequenz. Die messbare Transversalmagnetisierung nimmt zunächst zu, und nach Überschreiten von  $M_z=0$  wieder ab.

Die erreichte Auslenkung ist proportional zur Stärke und zur Einstrahldauer von  $\vec{B}_1(t)$ , der erreichte Winkel zwischen  $\vec{M}$  und  $\vec{B}_0$  wird meist als „Flip-Winkel“ bezeichnet. Wird der Anregungspuls lange genug eingestrahlt, lässt sich die Magnetisierung sogar invertieren (Flip-Winkel  $180^\circ$  - Inversionspuls). Anregungswinkel von mehr als  $180^\circ$  werden im Allgemeinen nicht benutzt.

Zur Erzeugung des  $B_1$ -Feldes wird eine Hochfrequenzspule benötigt, die gleichzeitig zum Empfang des Kernspinsignals verwendet werden kann (Sende- und Empfangsspule). Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, Sende- und Empfangsspule zu trennen oder mehrere Empfangsspulen zu benutzen.

Nach der Bewegungsgleichung (2.3) müsste die einmal ausgelenkte Magnetisierung unendlich lange um  $\vec{B}_0$  präzedieren und somit ständig ein Induktionssignal messbar sein. Experimentell ist dies jedoch nicht der Fall, vielmehr beobachtet man eine Rückkehr der Magnetisierung in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand. Dabei zerfällt die Transversalmagnetisierung  $M_x, M_y$  (und damit das Messsignal) exponentiell, die longitudinale Magnetisierung geht auf den Ursprungswert des thermischen Gleichgewichts  $M_0$  zurück.

Um dieser „Relaxation“ Rechnung zu tragen, erweiterte Felix Bloch die Bewegungsgleichungen in der folgenden Form [Blo46]:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1}\end{aligned}\quad (2.4 \text{ a,b,c})$$

Diese so genannten „Bloch-Gleichungen“ beschreiben phänomenologisch den Zerfall der Transversalmagnetisierung mit der Relaxationszeit  $T_2$  sowie den Wiederaufbau der Longitudinalmagnetisierung mit der Relaxationszeit  $T_1$ . Als freie Relaxation wird das Verhalten der Magnetisierung nach einer Anregung bezeichnet, wenn außer dem konstanten  $\vec{B}_0$ -Feld keine elektromagnetischen Felder auf die Probe einwirken. Neben der Energieabstrahlung in Form elektromagnetischer Wellen sind im Wesentlichen zwei Prozesse für die Relaxation verantwortlich: die Spin-Gitter- und die Spin-Spin-Relaxation.

#### *Spin-Gitter-Relaxation*

Eine Störung des thermischen Gleichgewichts mit dem Extremfall der Besetzungszahlinversion bei einem  $180^\circ$ -Puls wird durch die so genannte Spin-Gitter-Relaxation ausgeglichen. Durch die thermische Bewegung aller in der Probe vorhandenen elektrischen und magnetischen Momente wird ein breites Spektrum elektromagnetischer Wechselfelder erzeugt, die Übergänge zwischen den Spin-Niveaus induzieren können. Durch diese thermisch induzierten Übergänge geht das System in den Gleichgewichtszustand zurück, die frei werdende oder benötigte Energie wird mit der Gesamtheit der umgebenden Momente ausgetauscht – daher die Bezeichnung Spin-Gitter-Relaxation. Die Übergangswahrscheinlichkeit hängt von der (materialabhängigen) spektralen Dichte der Wechselfelder im Festkörper ab, sinkt aber generell mit steigender  $\vec{B}_0$ -Feldstärke. Somit geht die longitudinale Relaxation bei höherer Grundmagnetfeldstärke langsamer vonstatten. Aus Gleichung (2.4 c) ergibt sich die in Abbildung 10 veranschaulichte Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung nach einer Anregung mit dem Flipwinkel  $\alpha$ :

$$M_z = M_0 \cos \alpha + (M_0(1 - \cos \alpha))(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.5)$$

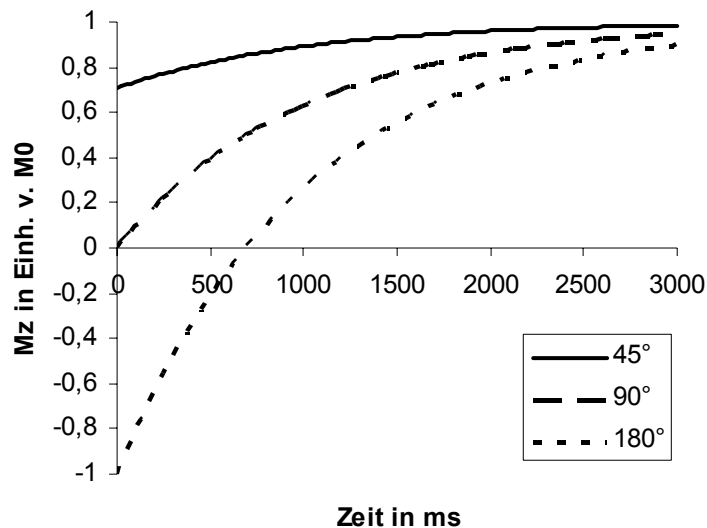


Abbildung 10: Spin-Gitter-Relaxation. Dargestellt ist die zeitliche Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung für eine Probe mit  $T_1=1000\text{ms}$  und drei verschiedene Anregungswinkel. Nach einem Anregungspuls geht die Magnetisierung exponentiell in den Gleichgewichtszustand zurück. Nach etwa  $t=4 \cdot T_1$  hat sich die Magnetisierung nahezu vollständig erholt, unabhängig vom Anregungswinkel.

### *Spin-Spin-Relaxation*

Im Gegensatz zum thermischen Gleichgewicht sind nach einer Anregung alle Spins zunächst phasenkohärent, dass heißt die transversale Komponente der magnetischen Momente aller Kerne bildet z.B. mit der x-Achse den gleichen Winkel (Abb. 11). Nur durch diese Phasengleichheit addieren sich die Vektoren der einzelnen magnetischen Momente zu einem makroskopisch messbaren Signal.

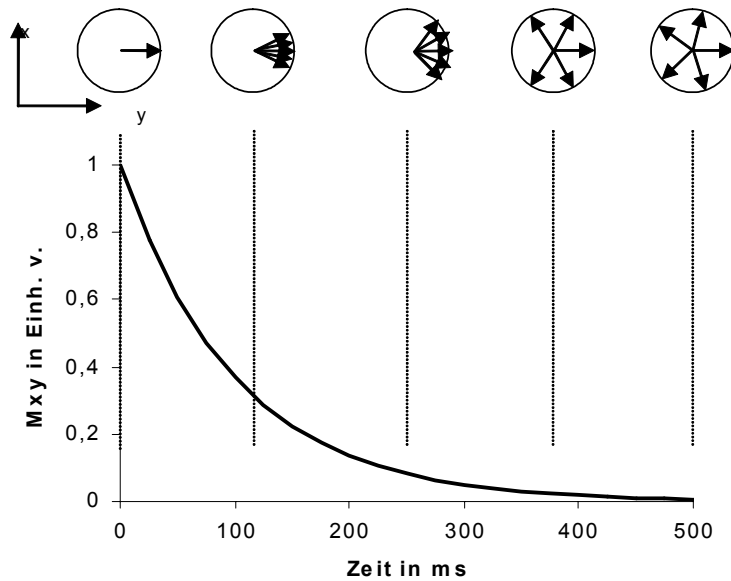


Abbildung 11: Spin-Spin-Relaxation. Nach einem  $90^\circ$  Anregungspuls wird die gesamte Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  in die Transversalebene geklappt und dephasiert mit  $T_2=100$  ms.

Durch Wechselwirkung der Spins untereinander geht die Phasengleichheit mit der Zeit verloren, das Spinpaket fächert sich auf und die makroskopische Magnetisierung nimmt ab. Die  $T_2$ -Zeit ist umso kürzer, je stärker die Kopplung benachbarter Spins ist. Daher ist sie extrem kurz im Festkörper wie z.B. Knochen und lang in Flüssigkeiten. Da bei einem Energieniveau-Übergang wie bei der Spin-Gitter-Relaxation meist auch die Phasenbeziehung verloren geht, gilt allgemein:  $T_2 \leq T_1$ . Tabelle 2 zeigt einige Relaxationszeiten menschlichen Gewebes.

Tabelle 2: Protonen-Relaxationszeiten von menschlichem Gewebe bei 1,5 Tesla; aus: [Bot84, Wei97]

Gewebe	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
Graue Hirnsubstanz	$920 \pm 160$	$101 \pm 13$
Weißer Hirnsubstanz	$790 \pm 130$	$92 \pm 22$
Blut (abhängig vom Oxygenierungsgrad)	1100-1400	150-200
Liquor	>4000	>2000
Niere	$650 \pm 180$	$58 \pm 24$
Skelettmuskel	$870 \pm 160$	$47 \pm 13$
Leber	$500 \pm 110$	$43 \pm 14$
Fett	$260 \pm 70$	$84 \pm 36$

Zusätzlich zur Spin-Spin-Wechselwirkung gibt es eine zweite Ursache für das Dephasieren der Spins, die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Da die lokale Larmorfrequenz durch die Stärke des  $\vec{B}_0$ -Feldes bestimmt wird, bewirken Inhomogenitäten von  $\vec{B}_0$  stetig steigende Phasendifferenzen, die Gesamtkohärenz nimmt ab. Um die beiden Zerfallskomponenten zu unterscheiden, wird allgemein eine effektive transversale Relaxationszeit  $T_2^*$  definiert:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \cdot \Delta B_0. \quad (2.6)$$

Die Unterscheidung zwischen  $T_2$  und  $T_2^*$  ist sinnvoll, da die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten kompensierbar sind, die Spin-Spin-Dephasierung als Entropieeffekt jedoch nicht.

### Rephasierung der Magnetisierung – Spin-Echo

Durch die lokale Feldinhomogenität  $\Delta B_0(x)$  haben die magnetischen Momente am Ort  $x$  zur Zeit  $t$  nach der Anregung einen Phasenwinkel, der sich um  $\Delta\phi(\vec{x}) = \gamma \cdot \Delta B_0(\vec{x}) \cdot t$  von der Phase der im Feld  $B_0$  befindlichen Spins unterscheidet. Wird nun ein  $180^\circ$ -Puls eingestrahlt, so kehren sich die Richtungen der Spins und damit die Vorzeichen sämtlicher Phasen um. Die aufgrund eines erhöhten lokalen B-Feldes vorauseilenden Spinpakete liegen nun in der Phase zurück, präzedieren aber weiterhin mit erhöhter Geschwindigkeit. Nach der Gesamtzeit  $2t$  haben alle Spins wieder die gleiche Phasenlage, abgesehen von der nicht rephasierbaren Spin-Spin-Wechselwirkung. Die Phasengleichheit der Spins lässt sich makroskopisch als so genanntes „Echo“ messen, die Zeit  $2t$  wird als „Echozeit“  $TE$  bezeichnet (Abb. 12).

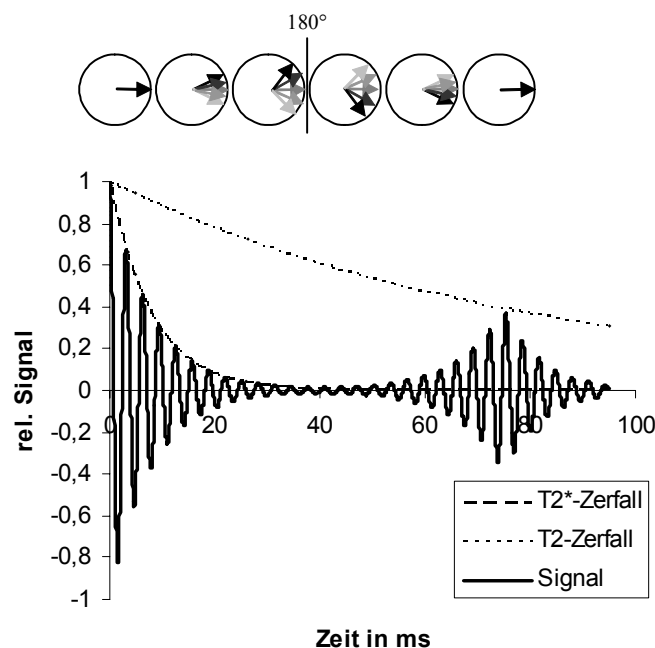


Abbildung 12: Formation des Spin-Echos. Parameter:  $T_2=80$  ms,  $T_2^*=8$  ms,  $TE=75$  ms

In den Anfangszeiten der Kernresonanzexperimente lieferten die verwendeten Spulen ein recht inhomogenes Magnetfeld, kurze  $T_2^*$ -Zeiten waren die Folge. Daher wurden hauptsächlich Spin-Echo-Sequenzen zur Bildgebung verwendet. Im Laufe der Zeit wurden Magnetspulen mit immer besserer Feldhomogenität entwickelt, heutzutage sind  $B_0$ -Abweichungen von 5 ppm (parts per million) über eine Kugel von 40 cm Durchmesser gebräuchlich. Damit sind die Feldabweichungen im Wesentlichen abhängig von der lokalen Suszeptibilität des Gewebes. Das ermöglicht es, die De- und Refokussierung der Transversalmagnetisierung durch zusätzlich geschaltete Magnetfeldgradienten vorzunehmen und damit wesentlich schnellere Gradienten-Echos aufzunehmen.

### 1.3.3 Wirkung von Gradientenfeldern – Schichtselektion, Ortskodierung, Bildgebung

Die bisher beschriebenen Mechanismen von Anregung und Relaxation weisen bis auf lokale Feldinhomogenitäten keinerlei Ortsabhängigkeit auf, sind also zur Bildgebung ungeeignet. Im Folgenden sollen die Prinzipien der Bildgebung mittels magnetischer Resonanz dargestellt werden.

Die ursprüngliche MR-Spektroskopie analysiert das empfangene Kernresonanzsignal nach den darin enthaltenen Frequenzen. Da die Kerne je nach chemischer Bindung unterschiedliche Larmorfrequenzen aufweisen, lässt sich durch die Frequenzanalyse die Art, Bindung und Anteil der in der Probe enthaltenen Kerne messen. Die MR-Bildgebung hat eine andere Zielrichtung – es wird nur die in der Probe vorherrschende Kernart – bei biologischem Gewebe also die Protonen – angeregt und gemessen. Unterschiedliche Larmorfrequenzen werden gezielt induziert, indem zusätzlich zum  $B_0$ -Feld ein ortsveränderliches magnetisches Zusatzfeld erzeugt wird, ein so genanntes *Gradientenfeld*. Gradientenfelder sind im Idealfall Magnetfelder in Richtung von  $\vec{B}_0$ , die linear von einer Koordinate des kartesischen Koordinatensystems abhängen:

$$\vec{B}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix}, \vec{B}_x = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ G_x \cdot x \end{pmatrix}, \vec{B}_y = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ G_y \cdot y \end{pmatrix}, \vec{B}_z = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ G_z \cdot z \end{pmatrix}. \quad (2.7 \text{ a,b,c})$$

Aufgrund der Maxwell'schen Gleichungen sind Gradientenfelder mit verschwindenden x- und y-Komponenten zwar unmöglich, diese können jedoch sehr klein gehalten werden. Die Gradientenfelder werden in 3 separaten Magnetspulen erzeugt. Üblich sind Gradientenstärken von 20-40 Millitesla pro Meter, wobei die Maximalamplitude in etwa 500 Mikrosekunden erreicht werden kann. Die dafür nötigen Ströme von mehreren hundert Ampere erfahren im  $B_0$ -Feld hohe Lorentzkräfte, die damit verbundenen mechanischen Schwingungen erzeugen große Lärmpegel. Aufgrund der röhrenförmigen Gradientenspulen geometrie ist die z-Gradientenspule

am effizientesten und liefert bei gleicher Stromstärke wahlweise ein Feld mit höherer Amplitude oder besserer Linearität.

Die Gradientenfelder erzeugen eine definierte örtliche Variation der Larmorfrequenz der Spins. Die Beeinflussung der Larmorfrequenz wird bei der MR-Bildgebung zweifach ausgenutzt:

- Bei der selektiven Anregung der Spins einer einzelnen Schicht (Schichtselektion) und
- bei der Ortskodierung der Induktionssignale der Spins innerhalb der angeregten Schicht.

### *Schichtselektion*

Zur Anregung der Spins muss die Resonanzbedingung  $B_1(t) \propto \sin(\gamma \cdot B_0 \cdot t)$  erfüllt sein, das anregende Magnetfeld muss also gerade mit der Larmorfrequenz der Kerne moduliert sein. Ist diese Bedingung nicht erfüllt, so ist der Energietransfer gestört und die Anregung findet nicht oder nur schwach statt. Durch Schalten eines Gradientenfeldes kann die lokale Resonanzfrequenz entlang der Richtung des Gradienten eingestellt werden, zum Beispiel beträgt sie dann beim z-Gradienten:

$$\omega(x) = \gamma \cdot (B_0 + G_z \cdot z) \quad (2.8)$$

Wird ein Hochfrequenzpuls der Frequenz  $\omega_1$  eingestrahlt, so erfüllen nur die Spins bei

$z = \frac{\omega_1 - \gamma \cdot B_0}{G_z}$  die Resonanzbedingung exakt. Jeder zeitlich begrenzte Hochfrequenzpuls

enthält ein kontinuierliches Spektrum von Frequenzen um die Trägerfrequenz des Pulses herum. Nur ein unendlich langer Puls enthält eine einzige Frequenz. Zerlegt man einen Anregungspuls  $H$  in die Komponenten der Trägerfrequenz  $\omega_1$  und der einhüllenden Pulsform  $f$  gemäß:

$$H(t) = \sin(\omega_1 \cdot t) \cdot f(t) \quad (2.9),$$

so gilt für kleine Anregungswinkel die Näherung, dass das angeregte Schichtprofil gerade dem Spektrum der in  $f(t)$  enthaltenen Frequenzen entspricht und sich durch eine Fouriertransformation von  $f(t)$  berechnen lässt (Abb. 13).

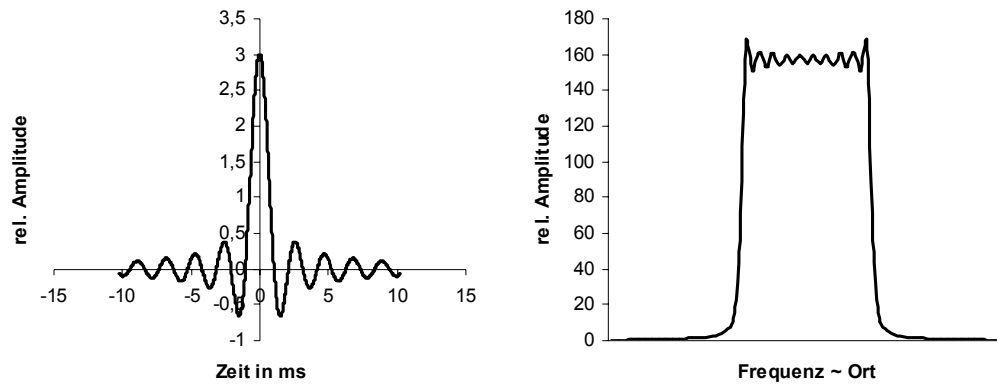


Abbildung 13: Sinc-Funktion ( $\sin(t)/t$ ) und zugehörige Fouriertransformierte, die dem angeregten Schichtprofil entspricht.

Umgekehrt lässt sich ein gewünschtes Schichtprofil durch inverse Fouriertransformation in einen HF-Puls zur Anregung überführen. Am häufigsten werden Anregungspulse verwendet, die als Einhüllende eine geglättete Sinc-Funktion aufweisen, da diese ein näherungsweise rechteckiges Schichtprofil erzeugen. Je mehr Schwingungen der Sinc-Funktion ausgeführt werden, desto mehr nähert sich das Schichtprofil der Rechteckform an, aber desto länger dauert auch der HF-Puls. Der während der Anregung geschaltete „Schichtselektions“-Gradient dephasiert die angeregten Spins der Schicht, die Dephasierung muss anschließend durch einen negativen Gradientenpuls korrigiert werden.

### Ortskodierung

Nach der Anregung und Rephasierung stammt das detektierte Signal zwar aus einer einzelnen Schicht der Probe, enthält aber keine Information über die örtliche Verteilung der Magnetisierung innerhalb der Schicht. Legt man jedoch einen zeitlich konstanten Gradienten in einer Richtung senkrecht zum Schichtselektionsgradienten an, so wird die Frequenz des ausgesandten Signals ortsabhängig. Dieser Gradient wird auch als Frequenzkodiergradient oder Auslesegradient (Read-Gradient) bezeichnet. Das empfangene Signal kann durch Fouriertransformation frequenzanalysiert werden und ergibt die Projektion der Schicht in der Richtung senkrecht zum Auslese-Gradienten (Abb. 14).



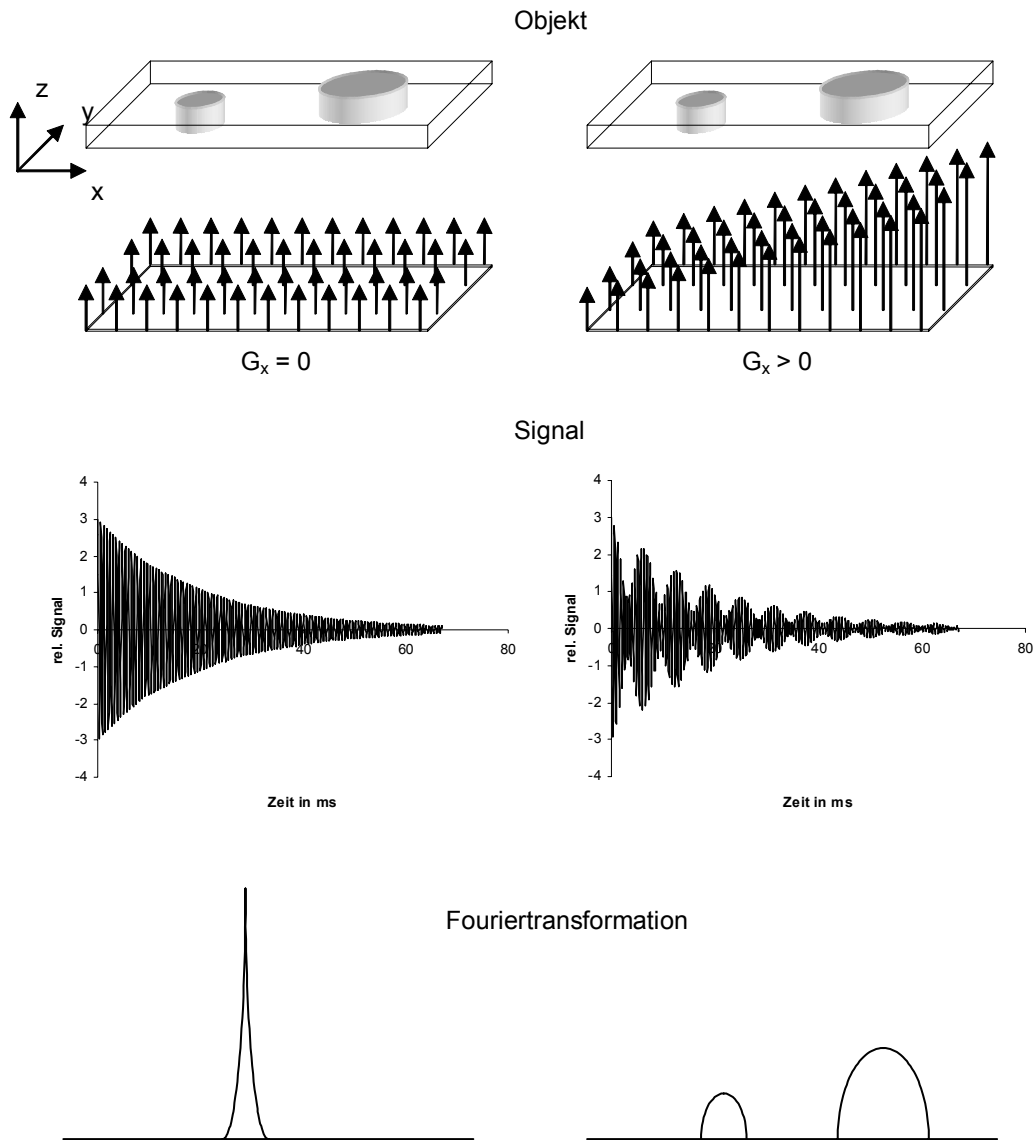


Abbildung 14: gemessene Relaxationssignale und deren Fouriertransformierte eines Messobjekts ohne (links) und mit (rechts) anliegendem Auslese-Gradient.

Um auch in der einzig verbliebenen Dimension senkrecht zu Auslese- und Schichtselektionsrichtung eine Ortsabhängigkeit zu erreichen, wird meist die Phasenkodierung angewandt. Dabei wird nach der Schichtselektion, aber noch vor dem Einschalten des Auslese-Gradienten, ein kurzer Gradientenpuls in der verbliebenen Raumrichtung für eine endliche Zeit angelegt. Dieser Puls wird als Phasenkodiergradient bezeichnet und erzeugt eine Variation der ursprünglich konstanten Phasen innerhalb der Schicht (Abb. 15).

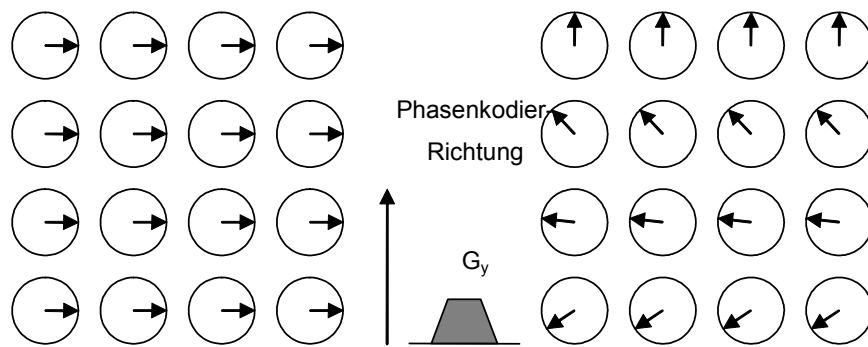


Abbildung 15: Wirkung des Phasenkodiergradienten auf die Spins innerhalb der Schicht

Die Phasenkodierung muss mehrfach und mit verschiedenen Gradientenstärken durchgeführt werden, um ein Bild der Magnetisierungsverteilung der Schicht rekonstruieren zu können. Sollen in Phasenkodierrichtung z.B. 256 y-Positionen unterschieden werden, so sind dafür auch 256 Messungen nötig. Wenn die Phasenkodierung mit stetig steigender Phasenkodieramplitude von  $+G_{y,max}$  bis  $-G_{y,max}$  erfolgt, wird dies als Fourierkodierung bezeichnet, da die Rekonstruktion des Bildes dann mittels zweidimensionaler Fouriertransformation erfolgen kann. Es gibt jedoch auch andere Kodierungsverfahren, bei denen Phasen- und Auslesegradienten gleichzeitig und zeitveränderlich geschaltet werden, zum Beispiel die Spiralbildgebung. Für die Rekonstruktion der so aufgenommenen Daten sind andere Algorithmen erforderlich, die ein Vielfaches der Rechenzeit einer Fouriertransformation benötigen.

Nach der Anregung kann auch eine Phasenkodierung in Schichtselektionsrichtung erfolgen – diese wird als 3D-Kodierung bezeichnet. Dadurch lassen sich innerhalb des angeregten Schichtblocks einzelne Schichten rekonstruieren, allerdings verlängert sich die Messzeit um den Faktor der Schichtanzahl. Die Rekonstruktion kann ebenso wie in der Phasenkodierrichtung durch eine Fouriertransformation erfolgen. Die Messzeit für  $n$  Schichten beim 3D-Verfahren ist identisch zur Messzeit bei sequenzieller Messung der  $n$  einzelnen Schichten. Beim 2D-Verfahren ist die minimale Schichtdicke jedoch begrenzt, da sehr dünne Schichten ( $<2$  mm) nicht gut angeregt werden können. Das 3D-Verfahren erlaubt auch die Rekonstruktion von Schichtdicken unter 1 mm.

### 1.3.4 MR-Sequenzen: FLASH, EPI

Als Sequenz wird die Gesamtheit aller HF und Gradientenpulse sowie Datenaufnahmen bezeichnet, die nötig sind, um ein oder mehrere Bilder rekonstruieren zu können. Abbildung 16 zeigt das vereinfachte Schema einer FLASH-Sequenz zur MR-Bildaufnahme.

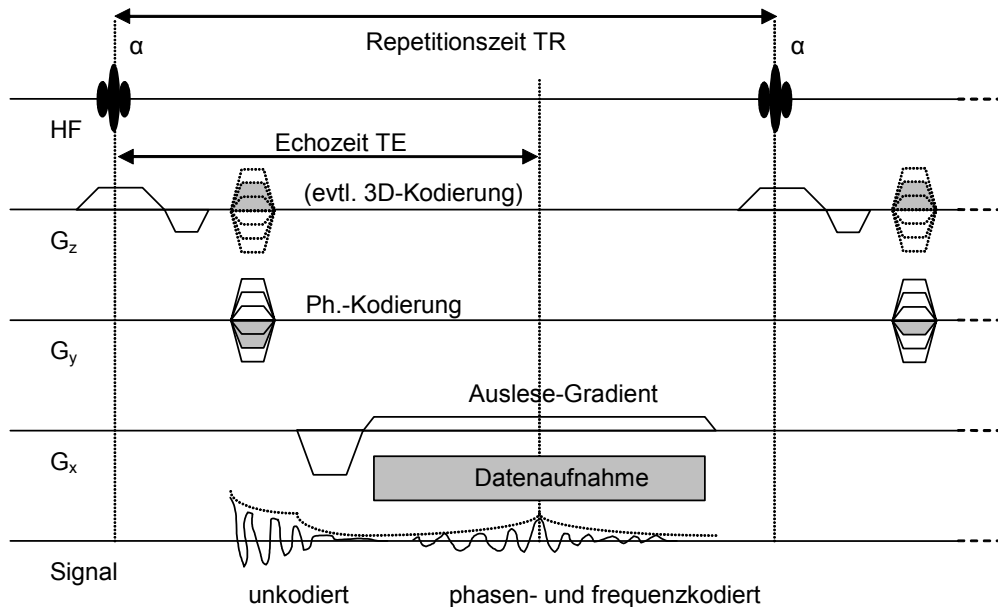


Abbildung 16: Schema der FLASH-Sequenz. Nach der Anregung und Phasenkodierung wird das Signal durch den Auslesegradienten zunächst schnell dephasiert und anschließend langsam rephasiert. Während der Rephasierung erfolgt die Aufzeichnung des Signals. Das Signal unterliegt während der gesamten Zeit dem  $T_2^*$ -Zerfall. Das Maximum des fourierkodierten Signals wird zur Echozeit TE gemessen.

Bei der FLASH-Sequenz werden die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten nicht durch einen  $180^\circ$ -Spin-Echo-Puls ausgeglichen, die Erzeugung des Echos erfolgt durch die De- und Rephasierung mittels Gradientenpulsen (Gradienten-Echo-Sequenz). Die angeregte Magnetisierung unterliegt die ganze Zeit dem  $T_2^*$ -Zerfall. Durch den Wegfall des Spin-Echo-Pulses ist die Zeit zur Aufnahme einer einzelnen fourierkodierten Bildzeile sehr kurz, ein TR von 10 ms bei 4 ms Echozeit ist auch auf gewöhnlichen MR-Tomographen möglich. Daraus ergeben sich Bildaufnahmezeiten im Sekundenbereich.

Eine extreme Form der Gradienten-Echo-Bildgebung stellen die EPI-Sequenzen dar (Echo Planar Imaging – EPI) [Man77]. Dabei werden nach einer Anregung der Schicht mehrere – im Extremfall alle – Zeilen eines Bildes aufgenommen (Abb. 17).

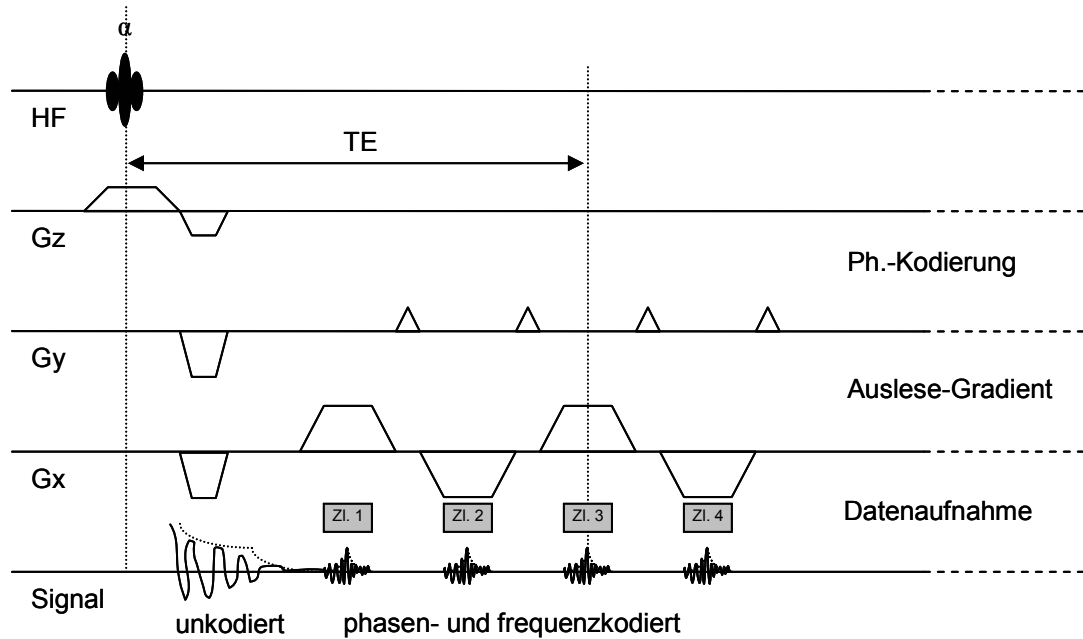


Abbildung 17: EPI-Sequenz. Nach der Anregung werden mehrere Zeilen aufgenommen, die durch „Blip“-Pulse in Phasenrichtung fourierkodiert werden. Da es mehrere Gradienten-Echos gibt, wird als TE der EPI-Sequenz allgemein die Zeit bezeichnet, zu der das Integral des Phasenkodier- und Auslesegradienten 0 sind.

Die angeregte Transversalmagnetisierung wird durch bipolare Gradientenpulse in Ausleserichtung immer wieder refokussiert, zwischen den Pulsen findet die Phasenkodierung der Zeilen statt. Ein Nachteil der EPI-Sequenz ist, dass alle Zeilen des Bildes zu einer unterschiedlichen Zeit nach der Anregung aufgenommen wurden. Der  $T_2^*$ -Zerfall der Magnetisierung unterscheidet sich für alle Zeilen, wodurch EPI-spezifische Bildfehler (Verzerrungen, Artefakte) entstehen. Da der  $T_2^*$ -Zerfall sehr schnell vonstattengeht, muss auch die Bildaufnahme entsprechend schnell erfolgen. Aus diesem Grund stellen EPI-Sequenzen hohe Anforderungen an das Gradientensystem eines MR-Tomographen, die hohen Schaltgeschwindigkeiten führen zu einer erheblichen Lärmbelastung. Die EPI-Bildgebung ist sehr schnell, Tomographen mit leistungsfähigen Gradientensystemen (bis 40 mT/m in 200 Mikrosekunden) können bis zu 15 EPI-Bilder pro Sekunde messen.

Weiterhin existieren Mischformen der MR-Bildgebung, bei denen die Magnetisierung sowohl durch Gradienten- als auch Hochfrequenzpulse refokussiert wird, wie zum Beispiel Spin-Echo-EPI (Abbildung 18).

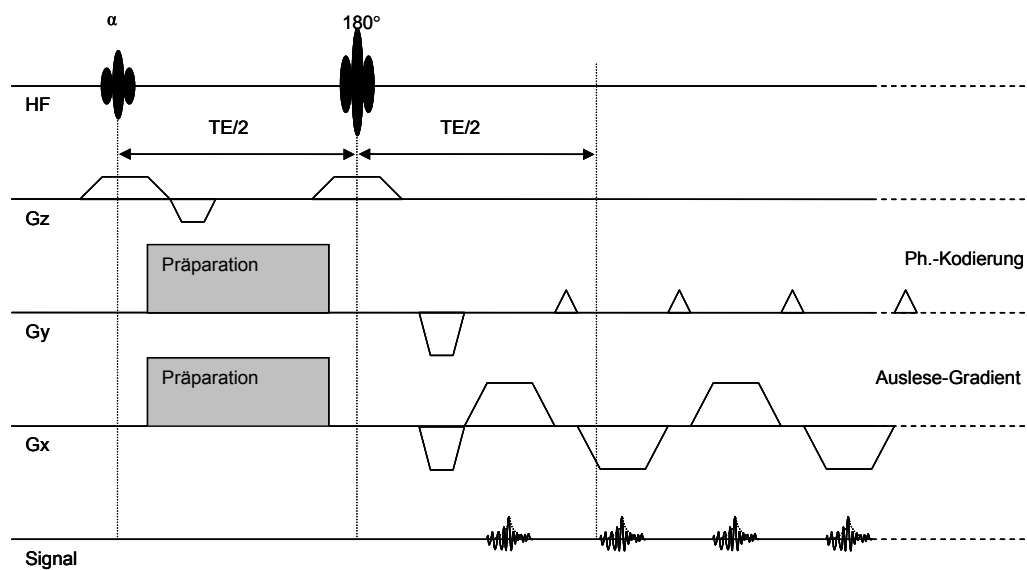


Abbildung 18: Spin-Echo-EPI-Sequenz. Nach der Anregung der Schicht wird nach einer Wartezeit  $TE/2$  ein  $180^\circ$  Refokussierungspuls eingestrahlt, danach erfolgt die EPI-Bildgebung. Zum Zeitpunkt  $TE$  sind die Phasenfehler durch statische Magnetfeldinhomogenitäten refokussiert. Nur die Spin-Spin-Dephasierung hat stattgefunden ( $T_2$ -Zerfall), diese ist jedoch geringer als beim sonst auftretenden  $T_2^*$ -Zerfall. Während der Wartezeit können zusätzliche Präparationen der Magnetisierung vorgenommen werden, z.B. durch Schalten diffusions sensitiver Bipolargradienten.

Beim Spin-Echo-EPI existieren genau genommen zwei Echozeiten  $TE$ : die Echozeit des  $180^\circ$ -Pulses und die Zeit, zu der alle Gradienten refokussiert sind. Oft werden die Zeitparameter der Sequenz so gewählt, dass beide Echozeiten zusammenfallen.

Als Repetitionszeit  $TR$  einer Sequenz wird der zeitliche Abstand zwischen zwei Anregungen derselben Schicht bezeichnet.  $TR$  bestimmt die Zeitspanne, in der sich die Longitudinalmagnetisierung erholen kann, und damit, wie viel Magnetisierung für die nächste Anregung zur Verfügung steht. Ist die Repetitionszeit länger als das Vierfache der  $T_1$ -Zeit eines Gewebes, so erholt sich die Magnetisierung nahezu vollständig (siehe auch Abb. 10). Da bei EPI-Sequenzen nach einer Anregung ein komplettes Bild aufgenommen wird, gibt  $TR$  in diesem Fall den Zeitabstand zweier Bilder der gleichen Schicht an.

### 1.3.5 Bildkontrast

Wird keine weitere Präparation der Magnetisierung vorgenommen, etwa durch vorherige Inversionspulse oder Diffusionsgradienten, so lässt sich eine Signalgleichung für den Bildkontrast angeben:

$$S(\vec{x}) \propto \sin(\alpha) \cdot \rho(\vec{x}) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*(\vec{x})}} \cdot \left( \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1(\vec{x})}}}{1 - (\cos(\alpha) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1(\vec{x})}})} \right) \quad (2.10)$$

Neben dem Flipwinkel  $\alpha$  und der lokalen Spindichte  $\rho$  eines Voxels haben die lokalen Relaxationszeiten den entscheidenden Einfluss auf das Signal. Je nachdem, ob die Feldinhomogenitäten zur Echozeit durch einen 180°-Puls ausgeglichen wurden oder nicht, ist in Formel (2.10)  $T_2$  oder  $T_2^*$  einzusetzen.

Die Spindichte ist innerhalb des menschlichen Körpers vergleichsweise konstant – einzig in Knochen ist sie merklich geringer. Im Weichteilgewebe haben reine  $\rho$ -Bilder kaum Kontrast. Die große Stärke der MR-Bildgebung liegt in der starken Abhängigkeit des Signals eines Voxels von den lokalen Relaxationszeiten  $T_1$ ,  $T_2$  oder  $T_2^*$ , die von Gewebe zu Gewebe stark variieren. Durch Wahl der Zeitparameter der Sequenz kann der Bildkontrast verschieden gewichtet werden. Ein langes  $TR \gg T_1$  und eine kurze Echozeit  $TE \ll T_2^*$  generieren  $\rho$ -gewichtete Bilder, ein kurzes  $TR$  in Verbindung mit kurzer Echozeit erzeugt Bilder mit  $T_1$ -Kontrast. Dabei sind die Voxel mit den geringsten  $T_1$ -Zeiten am hellsten, da sich die Longitudinalmagnetisierung nach einer Anregung hier am schnellsten erholt. Flüssigkeiten mit großer  $T_1$ -Zeit erscheinen dunkel. Eine lange Repetitionszeit bei langer Echozeit  $TE \approx T_2^*$  erzeugt Bilder mit  $T_2^*$ -Kontrast. Flüssigkeiten oder andere Gewebe mit langer  $T_2$ -Zeit wie zum Beispiel Ödeme erscheinen dann hell.

### 1.3.6 Kontrastmittel

Oft sind allein die Unterschiede der Relaxationszeiten des Gewebes für die bildgebende Diagnostik nicht ausreichend. So lässt sich beispielsweise die Störung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) mittels nativer MR-Bildgebung nicht darstellen. Aus diesem Grund wurden eine ganze Reihe verschiedener Kontrastmittel (KM) entwickelt, die sich hinsichtlich ihrer Wirkung auf den Bildkontrast als auch ihrer Verteilung innerhalb des Körpers unterscheiden.

Paramagnetische Elemente wie zum Beispiel die Übergangsmetalle Gadolinium (Gd) oder Dysprosium (Dy) besitzen magnetische Dipolmomente, die um zwei bis drei Größenordnungen höher als die der Protonen sind. Da diese Elemente toxisch sind, müssen sie durch Bindung an stabile organische Salzkomplexe wie Diethylenpentasäure (DTPA) für den Körper verträglich gemacht werden [Wei84].

Die starken Dipolmomente der paramagnetischen Kontrastmittel treten mit den Momenten der Protonen in Wechselwirkung und bewirken eine beschleunigte Relaxation. Die Änderung der Relaxationszeiten ist in erster Näherung linear proportional zur Kontrastmittelkonzentration  $c^{KM}$ , und wird als Relaxivität  $R$  bezeichnet:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_1^0} + R_1^{KM} \cdot c^{KM} \quad (2.11)$$

$T_1^0$  ist die ursprüngliche Relaxationszeit des Gewebes, die Relaxivität ist in erster Näherung für alle Gewebe gleich. Für  $T_2$  und  $T_2^*$  gelten analoge Gleichungen.

Das durchschnittliche Molekulargewicht von Gd-DTPA beträgt 550-600 Dalton. Diese Größe erlaubt den Übertritt des Kontrastmittels vom Gefäß ins Gewebe. Im Gehirn wird dies im Normalfall durch die Blut-Hirn-Schranke verhindert. Ist die BHS jedoch gestört, so tritt ein Teil des Kontrastmittels aus den Gefäßen in den Interzellulärraum über und reichert sich dort an (Extravasation). Es wird jedoch nicht von den Zellen selbst aufgenommen. Die Anreicherung stellt sich durch den  $T_1$  verkürzenden Effekt in T1-gewichteten Bildern stark hyperintens dar (Abb. 19).

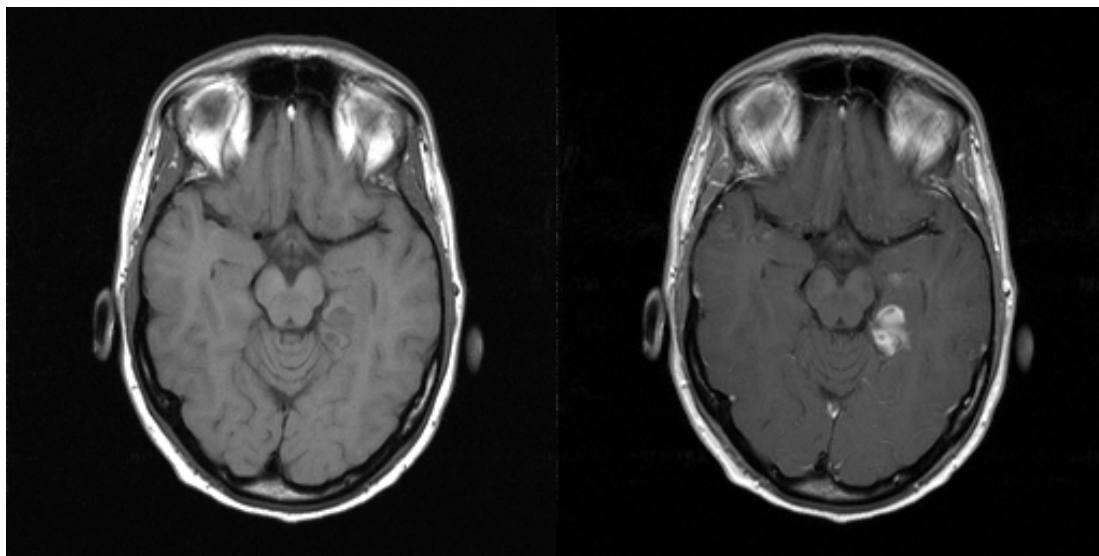


Abbildung 19: Visualisierung der gestörten Blut-Hirn-Schranke bei einem Hirntumor (Pilozytisches Astrozytom) durch die Anreicherung von Gd-DTPA. Im nativen Bild links ist der Tumor wenig auffällig und zudem schlecht abgrenzbar. Nach Kontrastmittelgabe (rechts) sind der Tumor, aber auch die Blutgefäße kontrastiert.

Soll lediglich die Extravasation dargestellt werden, so ist eine intravenöse Injektion des Kontrastmittels per Hand ausreichend. Die normale Dosierung beträgt 0,1 mmol Gd-DTPA pro Kilogramm Körpergewicht. Bei einer Reihe von Untersuchungen, dazu gehören die MR-Perfusionsbildgebung und die kontrastmittelverstärkte Angiographie, muss das Kontrastmittel während der Bildgebung und mit einer definierten Injektionsrate verabreicht werden. In diesen

Fällen werden in der Regel automatische Injektionssysteme verwendet.

Eine andere Art Kontrastmittel sind die superparamagnetischen Eisenoxide (SPIO). Dabei werden Eisenoxidpartikel von ca. 4nm Durchmesser in eine dünne Hülle aus z.B. Dextran verpackt. Durch die höhere Molekülgröße verbleiben die Partikel länger im Gefäßsystem und werden daher auch Blood-Pool-Agents genannt. Damit eignen sich die SPIO ausschließlich zur Gefäßdarstellung oder zur Messung des lokalen Blutvolumens, nicht aber zur Darstellung der BHS-Integrität.



## 1.4 MR-Techniken zur Perfusionsmessung und Angiographie

Im vorigen Abschnitt wurde eine kurze Beschreibung des Phänomens der magnetischen Resonanz der Atomkerne und dessen Anwendung zur Bildgebung gegeben. Im Folgenden wird auf die MR-Verfahren zur Angiographie und zur Messung der mikrovaskulären Blutversorgung des Gewebes näher eingegangen. Gerade diese Bereiche haben in den letzten Jahren besonders von der Verbesserung der technischen Eigenschaften der MR-Tomographen profitiert, sei es durch die Erhöhung der Grundmagnetfeldstärke oder durch die Erhöhung der Gradientenschaltgeschwindigkeit und –amplitude.

### 1.4.1 MR-Perfusionsmessung

Unter dem Begriff Perfusion wird im Folgenden die Versorgung des Gewebes mit Blut, also die mikrovaskuläre Zirkulation verstanden. Die Perfusion als funktioneller Parameter der Gewebsvitalität wird allgemein in der Einheit [ml Blut pro 100g Gewebe in der Minute] angegeben. Eine genaue Quantifizierung der Perfusion ist von diagnostischem Wert. So geht man beispielsweise davon aus, dass nach einem Schlaganfall Gewebe mit einer Perfusion unter 20ml/100g\*min unwiderruflich geschädigt ist, während Gewebe mit Perfusionswerten von 20 – 30 ml/100g\*min durch schnelle Intervention gerettet werden kann [Sym80]. Im Folgenden sind die Verfahren zur MR-Perfusionsmessung im Gehirn beschrieben, die in dieser Arbeit verwendet wurden.

#### 1.4.1.1 *First-Pass-Bolus Methode*

##### *Prinzip*

Die First-Pass-Bolus-Methode ist minimal invasiv, da dabei Kontrastmittel benötigt wird, das venös so schnell und so konzentriert wie möglich injiziert wird. Üblich sind Boli von 0,2 mmol Gd pro Kilogramm Körpergewicht, die mit einer Rate von 5 ml/s verabreicht werden. Der erste Durchgang dieses Kontrastmittel-Bolus´ durch das Gewebe wird mit hoher zeitlicher Auflösung (1-2 Sekunden) aufgenommen – daher die Bezeichnung First-Pass-Bolus-Methode. Etwa 60 bis 80 Sekunden nach der Injektion hat sich das Kontrastmittel im Blut gleichmäßig verteilt. Ein Beispiel einer solchen Messung zeigt Abbildung 20.

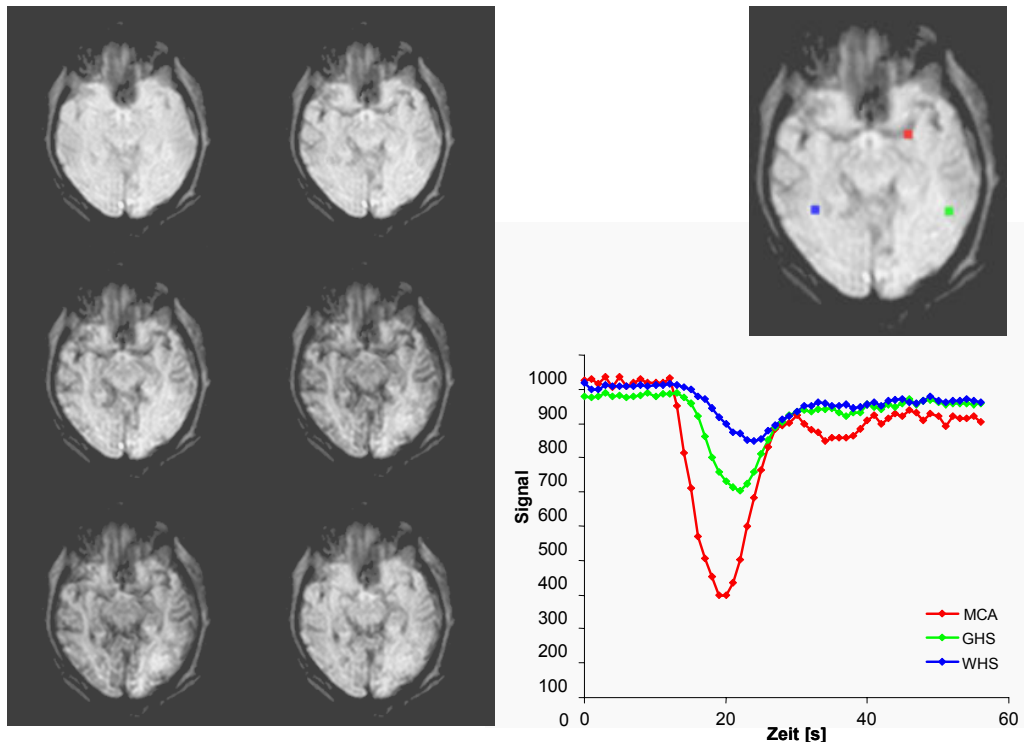


Abbildung 20: First-Pass-Bolus-Messung mit einer  $T_2^*$ -gewichteten Gradienten-Echo-EPI-Sequenz. Auf der linken Seite sind 6 der insgesamt 60 Bilder der Messung einer Schicht gezeigt, rechts sind die gemessenen Signalkurven für die markierten Areale nahe der Arteria cerebri media (MCA) sowie in grauer und weißer Hirnsubstanz abgebildet.

Es gibt eine Reihe von MR-Sequenzen die in der Lage sind, Bilder im Sekundenabstand aufzunehmen. Prinzipiell sind all diese Sequenzen für die First-Pass-Bolus-Methode geeignet. Für die Perfusionsmessung im Gehirn werden jedoch hauptsächlich EPI-Sequenzen verwendet, da sie bei ausreichender Bildqualität die Messung mehrerer Schichten innerhalb einer Sekunde erlauben. EPI-Sequenzen haben recht lange Echozeiten von 25 bis 70 ms bei einem TR von 1-2 s, sie zeigen somit hauptsächlich den  $T_2^*$ -verkürzenden Suszeptibilitäts-Effekt des Kontrastmittels. Daher wird diese Technik als „Dynamic susceptibility contrast“ (DSC) bezeichnet. Von besonderem Vorteil ist dabei, dass das Kontrastmittel nicht nur das Messsignal im Blut (4% des Hirnvolumens), sondern auch im umliegenden Gewebe vermindert. Man erhält dadurch Signaldifferenzen von zwanzig bis dreißig Prozent.

Der Signalabfall durch das Kontrastmittel ist abhängig von der durchschnittlichen Größe der Blutgefäße innerhalb eines Voxels und der verwendeten Sequenz (Abb. 21).

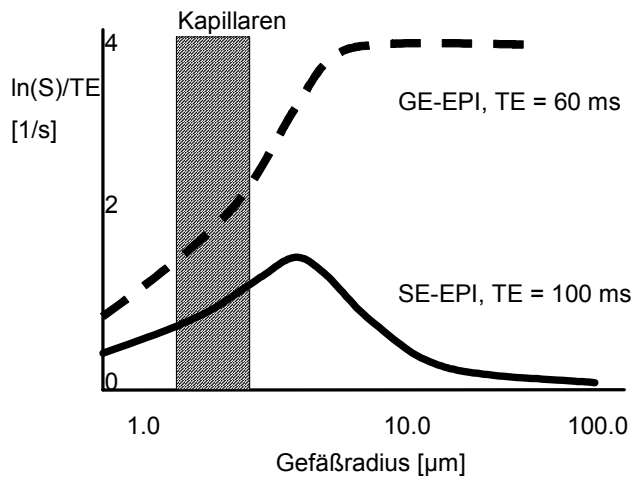


Abbildung 21: Simulation der Abhängigkeit des Signalabfalls von der Gefäßgröße für eine intravasale KM-Konzentration von 3,6 mM, typisch für die maximale Konzentration eines 0,1 mmol/kg Gd-Bolus, und einen Gefäßanteil von 2% für Gradienten-Echo(GE) -EPI und Spin-Echo (SE)-EPI. nach: [Box95]

Im Bereich kleiner Gefäßgrößen ist der Zusammenhang linear, für größere Gefäße fällt die Sensitivität der Spin-Echo-EPI-Messung ab, während die der Gradienten-Echo-Messung ein Plateau erreicht. Die Spin-Echo-Sequenz ist sensitiv für Kontrastmittel in kleinen Gefäßen, die Gradienten-Echo-Sequenz ist sensitiv für alle Gefäßgrößen. Die GE-Sequenz zeigt bei allen Gefäßgrößen einen größeren Signalabfall als die SE-Sequenz und benötigt daher geringere Kontrastmitteldosierungen.

Die jeweils bevorzugte Sequenz hängt von der Zielrichtung der Perfusionsmessung ab [Doh00, Sor00]. Die SE-Messung erzeugt Perfusionsbilder mit besserem Kontrast zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz und fokussiert auf die Mikrovaskulatur, kann jedoch weniger Schichten pro Zeiteinheit aufnehmen und benötigt mehr Kontrastmittel.

### Auswertung

Schon lange sind verschiedene Methoden zur Auswertung der Kinetik eines Tracers bekannt, zum Beispiel das Kety-Modell zur Analyse von Aktivitäts-Zeit-Verläufen bei nuklearmedizinischen Perfusionsstudien [Ket51]. Generell unterschiedlich ist die Auswertung in Abhängigkeit davon, ob der Tracer die Blutbahn verlassen kann oder nicht. Bleibt der Tracer in den Gefäßen, so lassen sich aus der Tracerkinetik der lokale Blutfluss (cerebral blood flow, CBF) und das lokale Blutvolumen (cerebral blood volume, CBV), das Verteilungsvolumen des Tracers, berechnen. Findet eine langsame Extravasation statt, so lässt sich als zusätzlicher Parameter aus der Extravasationsgeschwindigkeit das Produkt aus Blutgefäßoberfläche und Permeabilität bestimmen. Diese Modelle werden als 2-Kompartiment-Modelle bezeichnet, da

sie zwischen Gewebe und Vaskulärraum unterscheiden. Bei einer schnellen Extravasation (vollständiger Konzentrationsausgleich zwischen Tracer und Gewebe im Kapillarbett) ist die Unterscheidung von Gewebe- und Blut-Kompartiment nicht mehr möglich, das Verteilungsvolumen des Tracers ist das gesamte Gewebe (1-Kompartiment-Modell). Dann kann nur noch die Menge des zugelieferten Tracers und damit der lokale Blutfluss, nicht aber das Blutvolumen bestimmt werden. Im Gehirn verhindert im Normalfall die Blut-Hirn-Schranke eine Extravasation des Kontrastmittels. Aus diesem Grund sind die 2-Kompartiment-Modelle zur Auswertung der Messkurven anwendbar. Im Folgenden sind die Grundannahmen des von uns verwendeten Modells dargestellt.

Am einfachsten ist das Verteilungsvolumen des Tracers zu bestimmen, für intravasale Tracer das vaskuläre Blutvolumen CBV. Für einen ideal rechteckigen Bolus kann man im Gewebe die in Abbildung 22 gezeigten Konzentrations-Zeit-Verläufe messen.

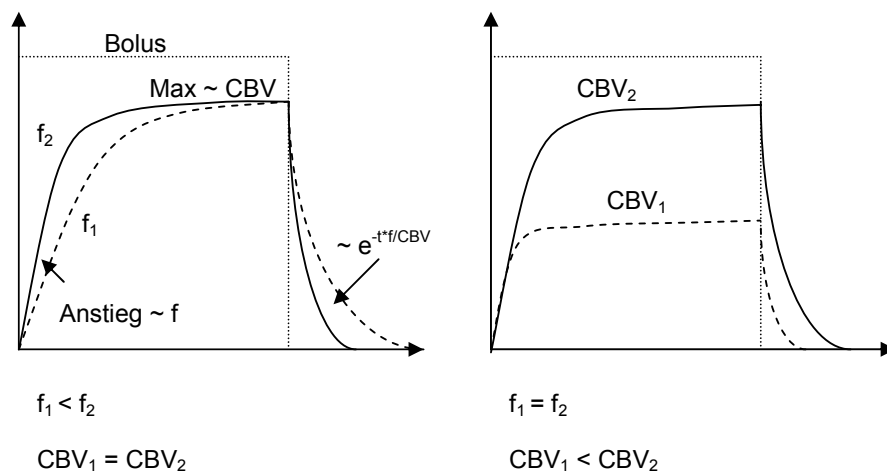


Abbildung 22: Konzentrations-Zeit-Verläufe im Gewebe bei rechteckigem Kontrastmittelbolus. Links: unterschiedliche CBF, gleiches CBV, rechts: gleiche CBF, unterschiedliches CBV. Der initiale Anstieg der Kurve ist nur abhängig vom Fluss, die Höhe des Plateaus nur von CBV, die Auswaschkurve vom Verhältnis CBF/CBV. nach: [Bux00]

Das Blutvolumen ist proportional zum Integral unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und unabhängig von der genauen Form des Bolus, wenn dieser länger als die charakteristische Zeitkonstante CBF/CBV von etwa 4 Sekunden ist. Findet sich ein Referenz-Voxel, der zu 100% mit Blut gefüllt ist, lässt sich für alle Voxel das relative lokale Blutvolumen in Prozent berechnen.

Um den Blutfluss zu berechnen, könnte die Ein- oder Auswaschkurve des Kontrastmittels bei rechteckigem Eingangsbolus gemessen werden, deren Steigung gerade dem lokalen Blutfluss entspricht. In der Praxis kann eine solche Bolusform aber nicht erreicht werden. Deswegen muss aus den real gemessenen Kurven die Abhängigkeit von der genauen Form des Eingangsbolus herausgerechnet werden. Diese wird als arterielle Eingangsfunktion bezeichnet (Arterial Input Function – AIF).

Zunächst wird angenommen, dass die Kontrastmittelpartikel unterschiedliche Wege durch einen Voxel zurücklegen, die sich in den Durchlaufzeiten unterscheiden (Abb. 23).

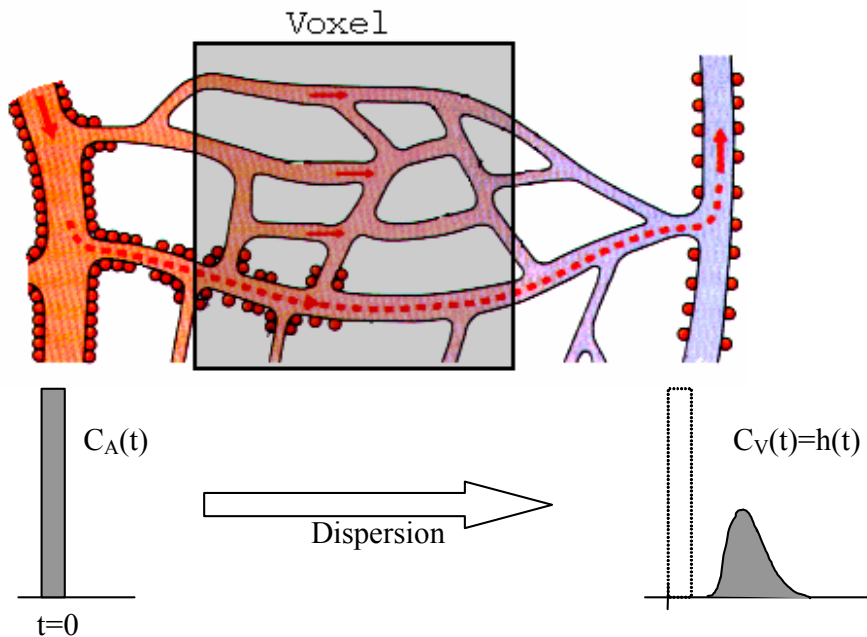


Abbildung 23: Dispersion der Kontrastmittelpartikel in einem Voxel. Entlang der Hauptstrombahn (rot gestrichelt) durchqueren KM-Partikel das Kapillarnetz am schnellsten.

Wird in der zuführenden Arterie ein Kontrastmittelbolus von sehr kurzer Länge und der normierten Fläche 1 gegeben (Delta-Puls), so führt die Dispersion zu einer Verzögerung und Verbreiterung des Bolus, so dass die in der Vene gemessene Kontrastmittelkonzentration der Funktion  $h(t)$  entspricht. Das Integral über  $h(t)$  muss wieder 1 ergeben, da kein Kontrastmittel im

Gewebe verbleibt oder verloren geht. Somit gibt die Funktion  $R(t) \equiv 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau$  den Anteil

des Kontrastmittels an, der noch nicht in der Vene angekommen ist.  $R(t)$  wird daher als Residuums-Funktion bezeichnet, die für  $t=0$  den Wert 1 hat und dann monoton stetig fällt. Auch jeder einzelne Voxel lässt sich durch eine Residuumsfunktion  $R_{\text{Voxel}}(t)$  beschreiben, die den Anteil des Kontrastmittels beschreibt, der sich zur Zeit  $t$  nach dem Einfließen noch im Voxel befindet [Ost96]. Der in der Arterie eintreffende Bolus ist in der Praxis nicht Deltaförmig, sondern wird durch die arterielle Eingangsfunktion beschrieben. Die Menge an Kontrastmittel, die einen Voxel erreicht, ist proportional zum Fluss  $f_{\text{Voxel}}$  und zur Konzentration  $C_A$  in der zuführenden Arterie (der AIF):  $dC_{\text{Voxel}}(t) = f_{\text{Voxel}} \cdot C_A(t)$ . Zu einem späteren Zeitpunkt  $t_2$  ist davon gerade noch der Teil  $R(t_2-t)$  übrig. Um die tatsächliche Kontrastmittelkonzentration in einem Voxel zu berechnen, muss das Integral der bisher hineintransportierten KM-Menge multipliziert mit der Residuumsfunktion der Zeitdifferenz gebildet werden:

$$C_{Voxel}(t) = \int_0^t f_{Voxel} \cdot C_A(\tau) \cdot R_{Voxel}(t - \tau) d\tau. \quad (2.12)$$

Gleichung (2.12) ist der zentrale Ausdruck zur Interpretation der Messdaten. Sie sagt aus, dass die gemessene Signal-Zeit-Kurve eines Voxels aus der ebenfalls messbaren AIF durch Faltung<sup>1</sup> mit der Funktion  $f_{Voxel} \cdot R_{Voxel}(t)$  hervorgeht. Diese Funktion lässt sich demnach durch Entfaltung ermitteln. Da die Residuumsfunktion R immer das Maximum 1 hat, ist das Maximum der so ermittelten Funktion der lokale Blutfluss des Voxels.

Die Entfaltung gehört zu den mathematisch „schlecht gestellten“ inversen Problemen. Das bedeutet, dass sie zwar theoretisch exakt lösbar ist, kleine Variationen in den Ausgangsdaten aber zu großen Variationen der Lösung führen können. Da jede physikalische Messung mit Rauschen verbunden ist, muss das Verfahren zur Entfaltung robust sein und für ein bestimmtes Rauschniveau reproduzierbar die gleiche entfaltete Kurve liefern. Zur Entfaltung können parametrische Ansätze benutzt werden, die Annahmen über die Form von R(t) machen (z.B. monoexponentieller Abfall). Nichtparametrische Ansätze wie die Fourierentfaltung oder die Singulärwertzerlegung haben sich in Simulationen und in der Praxis als robuster erwiesen [Ost96] und sind im Detail in [Pre92] erläutert.

Aus den berechneten Werten für das lokale Blutvolumen und den Blutfluss lässt sich ein dritter Parameter bestimmen. Das seit über einhundert Jahren bekannte Zentralvolumentheorem sagt aus, dass sich die mittlere Transitzeit (Mean Transit Time – MTT) eines Tracer-Partikels durch die Gefäße als Verhältnis aus Volumen und Fluss berechnen lässt [Ste1894]:

$$MTT = \frac{CBV}{CBF}. \quad (2.13)$$

Die Berechnung der MTT kann hilfreich bei der Beurteilung von Schlaganfällen sein. Die MTT ist für gesunde graue und weiße Hirnsubstanz nahezu identisch, während sie bei Infarktgewebe verlängert ist. Diese Unterscheidung ist auf den CBV- und CBF-Bildern schwieriger.

### *Anreicherung bei gestörter BHS*

Bei einer Störung der Blut-Hirn-Schranke tritt Kontrastmittel in den Extrazellulärraum über und reichert sich dort während der Messung an. Bei der Messung trägt auch dieser Anteil des Kontrastmittels zur Änderung des gemessenen Signals bei. In einer T<sub>2</sub>\*-gewichteten EPI-

---

1 Die Faltung „\*“ zweier Funktionen f(x) und g(x) ist definiert als

$$(f * g)(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(y)g(x - y)dy.$$

Sequenz misst man einen Signalabfall durch die  $T_2^*$ -verkürzende Wirkung des Kontrastmittels und gleichzeitig einen Signalanstieg, den das Kontrastmittel im Gewebe durch die Verkürzung der  $T_1$ -Zeit bewirkt (Abbildung 24). Die Extravasation muss bei der Berechnung des Blutvolumens berücksichtigt werden, um keine falschen CBV-Werte zu erhalten.

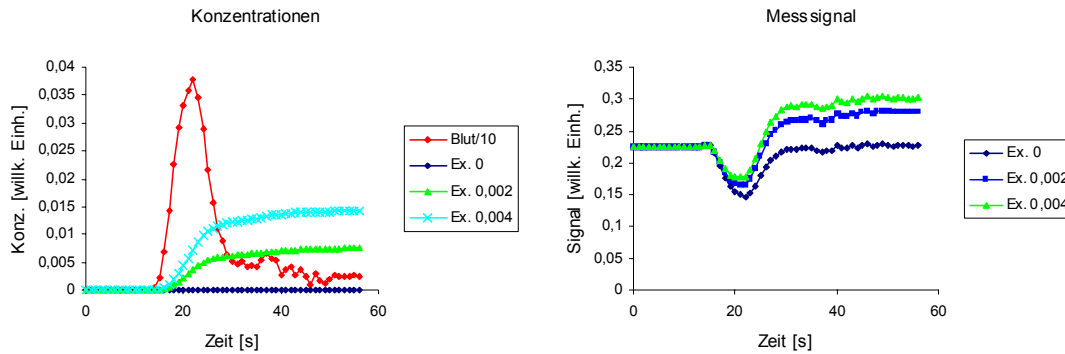


Abbildung 24: Auswirkung einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Links: Kontrastmittelkonzentrationen in Gewebe und Blut bei 3 verschiedenen Permeabilitäten ( $0$ ,  $2 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ,  $4 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ). Rechts: resultierende Signal-Zeit-Verläufe für eine Gradienten-Echo-EPI-Sequenz mit TR 1s, TE 66 ms bei 4% CBV. Die Anreicherung bewirkt einen Signalanstieg, der als zusätzliche „negative“ Kontrastmittelkonzentration interpretiert wird.

In Abb. 24 wurden alle Kurven für das gleiche relative Blutvolumen von 4 Prozent berechnet. Im Fall einer Extravasation ergibt die Flächenintegration zu geringe Werte für das CBV, wobei der Fehler mit der Extravasationsgeschwindigkeit und der Länge der Messung ansteigt. Es gibt mehrere Möglichkeiten, diesen Fehler zu minimieren.

1. Die numerische Integration der Kurvenfläche wird auf die Zeit des Bolus beschränkt (in der Abbildung bis etwa 30 s). Der Fehler wird kleiner, aber ebenso das Signal-Rausch-Verhältnis der CBV-Berechnung.
2. Das TR wird auf 2 Sekunden erhöht, der  $T_1$ -Effekt des Kontrastmittels kommt dadurch weniger zum Tragen. Die schlechtere Zeitauflösung vermindert allerdings das Signal-Rausch-Verhältnis.
3. Vor der Messung wird bereits Kontrastmittel gegeben, das sich schon im Gewebe anreichern kann. Ebenso wie bei der Verlängerung des TR wird dadurch der  $T_1$ -Effekt vermindert, die gute Zeitauflösung bleibt jedoch erhalten.
4. Die Anreicherung wird mathematisch berücksichtigt, als zusätzlichen Messwert erhält man das Produkt aus Gefäßpermeabilität und –oberfläche. Dies setzt ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis der Messung voraus, die Kurvenanpassung in jedem Voxel erfordert viel Rechenzeit.

### 1.4.1.2 Nichtinvasive Perfusionsmessung mittels Spin-Labeling

#### Prinzip des Spin-Labelings

Das grundlegende Prinzip des Spin-Labelings ist es, statt einer beigemischten Substanz das Blut selbst als intrinsischen Tracer zu verwenden. Dazu wird das Blut außerhalb der zu messenden Schicht magnetisch markiert, indem die longitudinale Magnetisierung durch einen Inversions- oder Sättigungspuls präpariert wird [Det92]. Nach der Markierung folgt eine Wartezeit  $T_I$ , in der das markierte Blut in die Bildschicht einfließen kann, anschließend findet die Messung statt. Während der Zeit  $T_I$  zerfällt die Markierung mit der  $T_1$ -Relaxationsrate des Blutes. Aus diesem Grund darf vor der Spin-Labeling Messung kein Kontrastmittel verabreicht worden sein, das die  $T_1$ -Zeit des Blutes drastisch reduziert! Um das Hintergrundsignal des stationären Gewebes zu eliminieren, wird eine zweite Messung ohne vorherige Blutmarkierung durchgeführt, das Kontrollbild. Nach der Subtraktion beider Messungen bleibt nur das Signal des markierten Blutes, das in der Zeit  $T_I$  die Ausleseschicht erreicht hat. Abbildung 25 verdeutlicht das Messprinzip des Spin-Labelings.

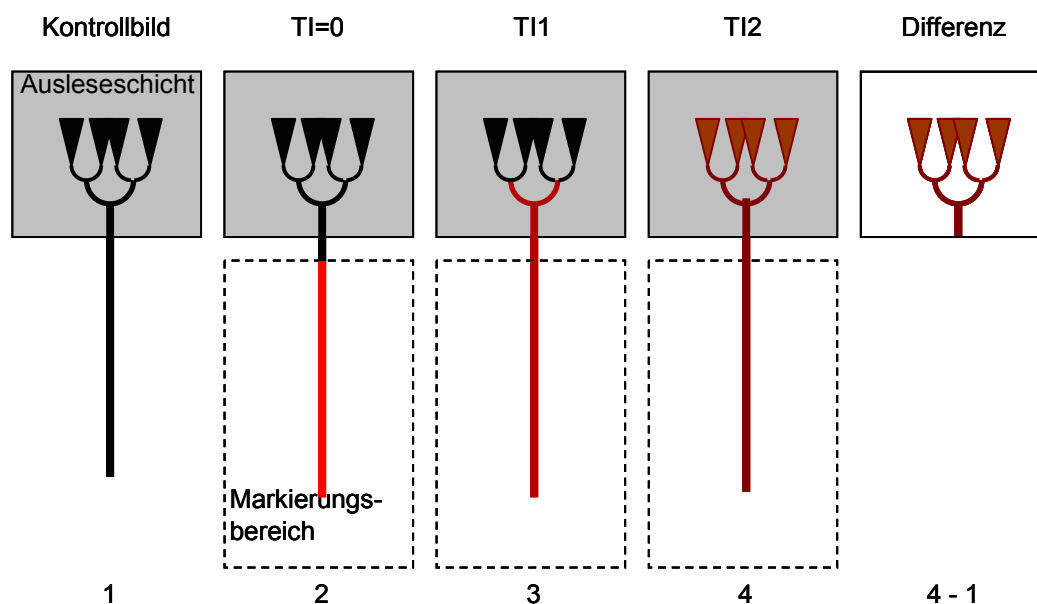


Abbildung 25: Prinzip des arteriellen Spin-Labelings; (1) stellt die Ausgangssituation dar, die dem Kontrollbild entspricht. (2) Zur Zeit 0 wird das Blut außerhalb der Schicht markiert. Der Zerfall der Markierung aufgrund der  $T_1$ -Relaxation ist farblich dargestellt. (3) Nach der Markierung ist eine kurze Zeit  $T_I$  vergangen, die Markierung hat die Arterien in der Ausleseschicht erreicht, aber noch nicht das Kapillarnetz. (4) Zu einer späteren Zeit hat das Blut das Kapillarnetz erreicht, die markierten Spins können sich mit denen des Gewebes mischen. Letztes Bild: Bei der Bildung der Differenz zum Kontrollbild fällt das Signal des grau gezeichneten statischen Gewebes heraus.



Die in Abbildung 25 dargestellte Form des Spin-Labelings ist das intuitivste Markierungsschema, bei dem der Markierungsbereich durch einen schichtselektiven Puls präpariert wird und das Kontrollbild ohne Markierungspuls aufgenommen wird. Die Markierung kann einmalig („gepulst“), kontinuierlich oder kontinuierlich mit kurzen Unterbrechungen zur Bildaufnahme („quasi-kontinuierlich“) erfolgen. Die kontinuierliche Methode verlangt eine separate HF-Spule zur Markierung, die von der normalen Sende- und Empfangsspule entkoppelt sein muss. Die gepulsten und quasikontinuierlichen Varianten benötigen dies nicht und sind deswegen auf den meisten MR-Tomographen implementierbar.

### *Magnetisierungstransfer*

Das Markierungsschema in Abbildung 25 ist in der Praxis mit großen Fehlern aufgrund des Magnetisierungstransfers (MT) verbunden. Magnetisierungstransfer bewirkt eine Anregung von Protonen, auch wenn deren Resonanzbedingung nicht erfüllt ist [For63]. Protonen, die in Makromolekülen gebunden sind, haben extrem kurze Relaxationszeiten und damit verbunden eine spektral breite Resonanzkurve. Dadurch können sie angeregt werden, auch wenn sie außerhalb der Markierungsschicht liegen. Wegen der kurzen  $T_2$ -Zeit sind die so angeregten Protonen im MR-Bild selbst nicht sichtbar, die Magnetisierung kann jedoch auf andere Protonen mit langer  $T_2$ -Zeit übertragen werden, die dann im Bild auftauchen, daher die Bezeichnung Magnetisierungstransfer. Da beim einfachen Markierungsschema aus Abbildung 24 das Kontrollbild ohne Markierungspuls aufgenommen wird, tritt im Gegensatz zum Bild mit Markierung kein Magnetisierungstransfer auf. Die MT-Spins fehlen dann und erscheinen im Differenzbild. Die Signaldifferenzen durch MT-Effekte können im selben Bereich wie das Perfusionssignal selbst liegen und es komplett überdecken. Daher sind Markierungsschemata nötig, die im Kontrollbild die gleichen MT-Effekte erzeugen, so dass auch diese bei der Differenzbildung herausfallen. In Abbildung 26 sind zwei Spin-Labeling Verfahren mit MT-Kompensation dargestellt.

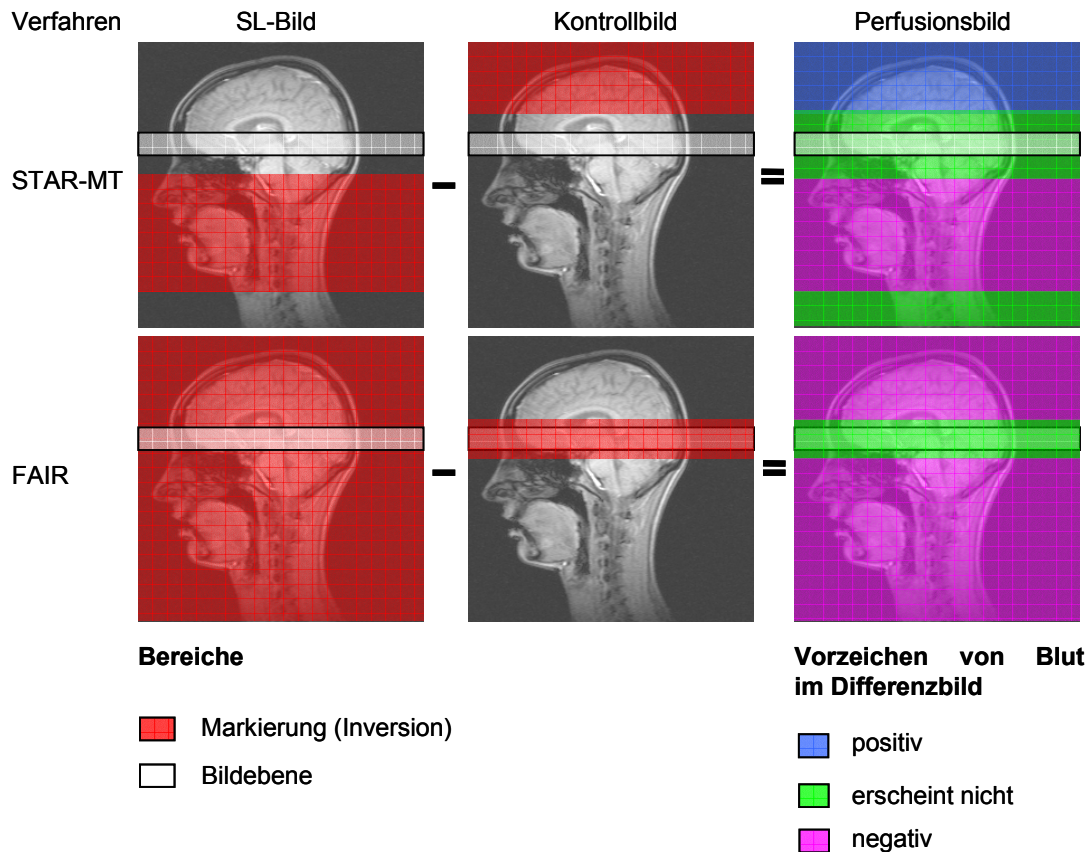


Abbildung 26: Markierungsverfahren ohne Fehler durch Magnetisierungstransfer (MT). Oben: STAR-MT-Verfahren mit schichtselektivem Markierungspuls. Das Kontrollbild wird mit einem Markierungspuls aufgenommen, der spiegelbildlich zur Bildebene liegt. Von oben einströmendes Blut erscheint in den Differenzbildern mit umgekehrtem Vorzeichen. Unten: FAIR-Verfahren mit globaler und schichtselektiver Markierung. Durch die symmetrische Anordnung der Pulse zur Bildschicht werden MT-Effekte perfekt kompensiert. Sämtliches Blut außerhalb des schichtselektiven Inversionsbereichs erscheint mit gleichem Vorzeichen im Differenzbild.

Sowohl das STAR-MT-Verfahren [Ede94a] als auch das FAIR-Verfahren [Kim95] erzeugen MT-kompensierte Differenzbilder. Das statische Gewebe in der Bildschicht wird bei der Aufnahme der Bilder mit und ohne Blutmarkierung jeweils gleich behandelt und fällt bei der Differenzbildung heraus. Beim FAIR-Verfahren wird die Ausleseschicht im Gegensatz zu STAR-MT bei beiden Aufnahmen invertiert. Das STAR-Verfahren hat den Vorteil, dass der Markierungsbereich beliebig gewählt werden kann. So ist zum Beispiel die einseitige Markierung nur einer Karotis möglich, um deren Versorgungsgebiet darzustellen. Nachteilig ist, dass der Markierungsbereich klein ist (5-10 cm), und dass von oben einfließendes meist venöses Blut mit negiertem Vorzeichen in den Differenzbildern auftaucht. Zwar könnte man anhand des Vorzeichens venöses von arteriellem Blut unterscheiden, in jedem Voxel sind die Anteile jedoch gemischt. Im Extremfall sind die Mengen gleich und löschen sich im Differenzbild

aus. Ein weiterer Nachteil ist, dass die MT-Kompensation nur für eine einzelne Schicht funktioniert – die Ebene der Spiegelsymmetrie des Markierungspulses. Das FAIR-Verfahren bewirkt durch die symmetrische Pulsanordnung eine MT-Kompensation im gesamten Bereich der schichtselektiven Inversion. Dadurch ist auch eine Mehrschicht-Messung möglich. Der Markierungsbereich umfasst das gesamte Volumen der Sendespule, und sämtliches Blut außerhalb der Bildschicht trägt mit gleichem Vorzeichen zum Differenzsignal bei.

#### *Quantifizierung nach dem General Kinetic Model*

Die wohl umfassendste Beschreibung des Spin-Labeling-Signals liefern Buxton et al. in ihrem „General Kinetic Model“, einer Anwendung des Kety-Modells für frei diffusible Tracer auf das Spin-Labeling [Bux98, Ket51]. Im Gegensatz zur DSC-Messung ist der beim Spin-Labeling verwendete Tracer Wasser frei diffusibel, beim Durchgang durch das Kapillarbett findet ein vollständiger Konzentrationsausgleich des markierten Wassers in Blut und Gewebe statt („Fast Exchange“). Somit kann prinzipiell nur der lokale Blutfluss bestimmt werden, der die Markierung in den Voxel transportiert. Thomas et al. haben zwar eine Technik vorgestellt, die die Unterscheidung von markierten Wasserspins im Intravasalraum und Gewebe anhand der  $T_2$ -Zeit und damit eine Blutvolumenbestimmung ermöglichen sollte, diese ist jedoch bei vernünftigen Messzeiten aufgrund des zu geringen Signal-Rausch-Verhältnisses in der Praxis nicht anwendbar [Tho01]. Prinzipiell ist die in Abbildung 22 links gezeigte Messkurve auch für das Spin-Labeling gültig. Alle Voxel haben das gleiche Tracer-Verteilungsvolumen, der Anstieg der Messkurve ist proportional zum Blutfluss. Der einzige Unterschied ist der Zerfall des „Kontrastmittels“ – der magnetischen Markierung – beim Spin-Labeling.

Im Folgenden sind die wichtigsten Annahmen und Aussagen des „General kinetic model“ für das gepulste Spin-Labeling zusammengefasst. Wie bei jedem Modell müssen einige vereinfachende Annahmen gemacht werden. Die Annahmen des „General kinetic model“ sind:

- Das Blut erreicht den Voxel nach einer festen Transitzeit  $\Delta t$ , die es vom Markierungsbereich in den Voxel benötigt.
- Der markierte Bolus hat eine endliche Länge  $\tau$  und wird durch den lokalen Blutfluss in den Voxel transportiert. Die Bolusform ist abgesehen vom Zerfall rechteckig, speziell die vor  $t = \Delta t$  und nach  $t = \Delta t + \tau$  in den Voxel transportierte Magnetisierung ist Null.
- Im Voxel angekommen, vermischen sich die Protonenspins von Blut und Gewebe vollständig (Fast Exchange). Der lokale Blutfluss transportiert dadurch einen Teil der Markierung wieder aus dem Voxel hinaus.
- Solange das Blut noch nicht im Kapillarbett angekommen ist, zerfällt die longitudinale Magnetisierung mit der  $T_1$ -Zeit von arteriellem Blut. Nach dem Erreichen des Gewebes zerfällt die Markierung mit der lokalen  $T_1$ -Zeit des Gewebes im Voxel.

Jeder Voxel kann dann durch drei Funktionen beschrieben werden, die die im Voxel befindliche Magnetisierungsdifferenz vollständig charakterisieren:

1. Die Zulieferfunktion  $c(t)$  vermehrt die Magnetisierung im Voxel.  $c(t)$  ist Null für alle Zeitpunkte kleiner als der Transitzeit, ebenso für alle Zeitpunkte nach (Transitzeit + Boluslänge). Sonst ist  $c(t)$  proportional zum lokalen Blutfluss  $f$ . Für die Longitudinalmagnetisierung des arteriellen Blutes wird ein exponentieller Zerfall angenommen:

$$c(t) = \begin{cases} 0, & t < \Delta t \\ f \cdot (-2) \cdot M_{0,Blut} \cdot e^{-\frac{t}{T_{1,Blut}}}, & \Delta t < t < \Delta t + \tau \\ 0, & t > \Delta t + \tau. \end{cases}$$

$M_{0,Blut}$  ist die Magnetisierung eines vollständig mit Blut gefüllten Voxels im thermischen Gleichgewicht, der Faktor (-2) gilt für eine Markierung durch einen Inversionspuls mit 100% Invertierungseffizienz.

2. Die Zerfallsfunktion  $m(t, \Delta t)$  beschreibt den Zerfall der Magnetisierung innerhalb des Voxels mit der Relaxationszeit  $T_{1,Voxel}$ . Dieser Zerfall setzt erst nach der Transitzeit  $\Delta t$  ein:

$$m(t, \Delta t) = e^{-\frac{t-\Delta t}{T_{1,Voxel}}}, t > \Delta t.$$

3. Die Verweilfunktion  $r(t)$  gibt den Anteil der zum Zeitpunkt  $t=0$  gelieferten Magnetisierung an, die zur Zeit  $t$  noch nicht wieder aus dem Voxel heraus transportiert wurde. Die Menge der abgeflossenen Magnetisierung ist gerade  $(1-r(t))$ . Wenn innerhalb des Voxels eine vollständige Durchmischung stattfindet, lässt sich  $r(t)$  als exponentielle Funktion beschreiben, wobei das Protonenverhältnis  $\lambda$  von Blut zu Gewebe berücksichtigt werden muss:

$$r(t) = e^{-t \cdot \frac{f}{\lambda}}.$$

Die folgende Abbildung verdeutlicht das Buxton-Modell.

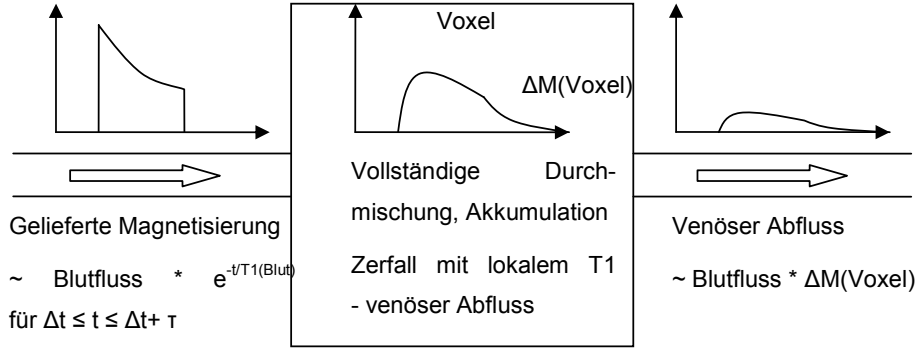


Abbildung 27: General Kinetic Model. Die Magnetisierungsdifferenz im Voxel wird durch arteriellen Zufluss vermehrt, durch venösen Abfluss vermindert, und zerfällt dabei mit der lokalen Relaxationszeit. Der vollständige Konzentrationsausgleich bewirkt die Proportionalität der abtransportierten Magnetisierung zu Blutfluss und  $\Delta M(\text{Voxel})$ .

Die im Voxel befindliche Magnetisierung  $\Delta M$  berechnet sich als Faltung aus hereinttransportierter Magnetisierung und dem Produkt aus Verweil- und Zerfallsfunktion:

$$\begin{aligned} \Delta M(t) &= -2 \cdot M_{0,Blut} \cdot f \cdot \{c(t) * (r(t) \cdot m(t, \Delta t))\} \\ &= -2 \cdot M_{0,Blut} \cdot f \cdot \int_0^t c(t) \cdot m(t, \Delta t) \cdot r(t - \Delta t) \cdot dt \end{aligned} \quad (2.14)$$

Setzt man die analytischen Ausdrücke der Funktionen ein, erhält man:

$$\Delta M(t) = \begin{cases} 0, & t < \Delta t \\ -2 \cdot M_{0,Blut} \cdot f \cdot (t - \Delta t) \cdot e^{-\frac{t}{T_{1,Blut}}} \cdot q(t), & \Delta t \leq t \leq \Delta t + \tau \\ -2 \cdot M_{0,Blut} \cdot f \cdot \tau \cdot e^{-\frac{t}{T_{1,Blut}}} \cdot q(t), & \Delta t + \tau < t \end{cases} \quad (2.15)$$

,wobei der Faktor  $q(t)$  definiert ist als:

$$q(t) = \begin{cases} \frac{e^{kt} (e^{-k\Delta t} - e^{-kt})}{k(t - \Delta t)}, & \Delta t \leq t < \Delta t + \tau \\ \frac{e^{kt} (e^{-k\Delta t} - e^{-k(\Delta t + \tau)})}{k\tau}, & \Delta t + \tau < t \end{cases} \quad (2.16)$$

$$\text{mit } k = \frac{1}{T_{1,Blut}} - \frac{1}{T_{1,Voxel}} - \frac{f}{\lambda} \quad (2.17)$$

Der Grund für die Separation des zeitabhängigen Faktors  $q(t)$  liegt darin, dass dieser

dimensionslose Faktor sehr nahe bei 1 liegt, und in einigen Fällen vernachlässigt werden kann. Erst für lange Zeiten  $t$  nach der Inversion, und nur wenn sich die Relaxationszeiten von arteriellem Blut und Voxel unterscheiden, weicht  $q$  merklich von 1 ab.

Die folgende Abbildung zeigt den zeitlichen Verlauf der Funktionen für graue und weiße Hirnsubstanz.

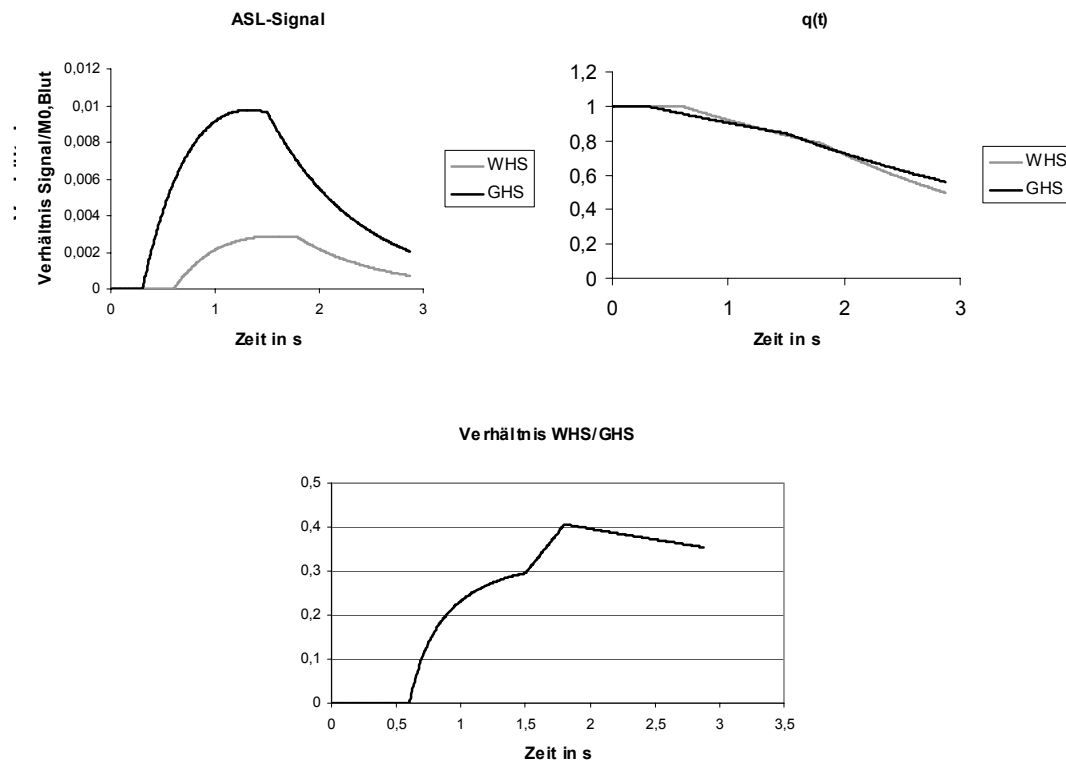


Abbildung 28: Gepulstes ASL bei 1,5 Tesla. Parameter: Boluslänge 1200 ms,  $T_{1,\text{Blut}} = 1200$  ms, GHS:  $f=100$  ml/100g\*min,  $\lambda=0,9$ , Transitzeit 0,3 s,  $T_1=900$  ms, WHS:  $f=40$  ml/100g\*min,  $\lambda=0,9$ , Transitzeit 0,6 s,  $T_1=800$  ms. Dargestellt ist das Differenzsignal, der Korrekturfaktor  $q$  sowie das Verhältnis der Differenzsignale von weißer und grauer Hirnsubstanz, das im Idealfall dem Verhältnis der Flüsse von 0,4 entspricht.

Das messbare Differenzsignal steigt nach der Transitzeit an und erreicht bei ausreichender Boluslänge etwa 1,5 Sekunden nach der Inversion ein Maximum. Das maximale Differenzsignal liegt für graue Hirnsubstanz bei nur 1% der Grundhelligkeit eines Voxels. Nach dem Überschreiten von  $t=(\text{Transitzeit}+\text{Boluslänge})$  fällt die Kurve stärker ab, da nur noch unmarkiertes Blut den Voxel erreicht. Der Faktor  $q(t)$  liegt sowohl für graue als auch weiße Hirnsubstanz zwischen 0,8 und 0,85 im Bereich der maximalen Signalintensität. Das simulierte Verhältnis von 0,4 zwischen den CBF-Werten wird erst nach dem Zeitpunkt  $t=(\text{Boluslänge}+\text{maximale Transitzeit})$  erreicht, also bei 1,8 Sekunden. Allerdings ist dann das ASL-Signal in der grauen Substanz auf 70% des Maximalwertes abgefallen.

Wenn TI kleiner als die Summe aus Boluslänge und maximaler Transitzeit in der Schicht ist

(z.B. auch bei unbegrenzter Boluslänge), sind zur Quantifizierung zwei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten nötig. Diese Art der Quantifizierung wird im Folgenden daher als Zweipunktmethode bezeichnet. Wird die Messung zu einem Zeitpunkt  $T_1 > (Boluslänge + maximale Transitzeit)$  durchgeführt, so ist das Differenzbild selbst ein quantitatives Perfusionsbild und es genügt eine einzige Messung. Zur Quantifizierung muss nur noch der Faktor  $M_{0,Blut}$  bestimmt werden.

## 1.4.2 MR-Angiographie

Ziel der Angiographie ist es, das menschliche Gefäßsystem darzustellen. Dazu müssen die blutführenden Gefäße gegenüber dem Gewebe kontrastiert werden. Wie schon in Abschnitt 2.2.2 erwähnt, ist die digitale Subtraktionsangiographie das Verfahren der Wahl zur Gefäßdarstellung. Oftmals werden mittlerweile die MR-Verfahren, die im Folgenden beschrieben werden, als Alternative angesehen. Sie sind weniger invasiv und einfacher durchzuführen.

### 1.4.2.1 Einstrom-Angiographie

Mit dem Begriff Einstrom-Angiographie (engl. Time of Flight – MR Angiography, TOF-MRA) wird die komplett nichtinvasive MR-Gefäßdarstellung bezeichnet, bei der das Signal des stationären Gewebes durch fortwährende kurz aufeinander folgende Anregungs- oder Sättigungspulse unterdrückt wird (kleines TR). Vor dem dunklen Hintergrund erscheinen dann die Gefäße hell, in denen frische, nicht abgesättigte Magnetisierung herantransportiert wird.

Aus der Signalgleichung (2.10) lässt sich ablesen, dass das gemessene Signal bei kurz

aufeinander folgenden Anregungen gemäß 
$$\left( \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1(\bar{x})}}}{1 - (\cos(\alpha) \cdot e^{-\frac{TR}{T_1(\bar{x})}})} \right)$$
 abnimmt. So beträgt

beispielsweise das Signal weißer Hirnsubstanz bei einem TR von 15 ms und einem Anregungswinkel von  $15^\circ$  nur rund ein Drittel des Werts bei unendlich langem TR. Entscheidend ist, dass die Repetitionszeit wesentlich kürzer als die Relaxationszeit  $T_1$  des Gewebes ist. Die  $T_1$ -Zeit von Blut ist in der Regel länger als die des Gewebes, so dass es bei wiederholter Anregung im Vergleich ein kleineres Signal liefert. Die Formel für die Sättigung der longitudinalen Magnetisierung gilt jedoch nur für die stationären Spins der Schicht, die immer wieder angeregt werden. Von außen in die Bildschicht einfließendes Blut ist von den Anregungen unbeeinflusst und besitzt die volle Magnetisierung, erscheint also heller als das stationäre Gewebe. Sobald das Blut in die angeregte Schicht eingeflossen ist, beginnt die wiederholte Anregung auch die Blutspins sukzessive zu sättigen. Je nach TR ist nach etwa 20-40 Anregungen die Magnetisierung so weit abgefallen, dass das gemessene Signal sich nicht

mehr vom Hintergrund unterscheidet oder sogar geringer ist. Abbildung 29 veranschaulicht dieses Problem der TOF-MRA.

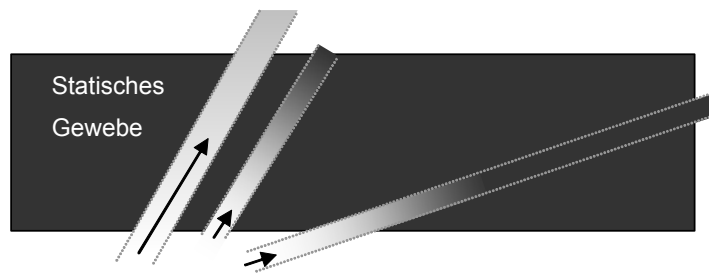


Abbildung 29: Sukzessive Sättigung der einfließenden Blutspins bei der TOF-MRA; Die angeregte Schicht ist dunkel dargestellt. Je nach Blutflussgeschwindigkeit (Pfeile) und Orientierung zur Schicht ist das Gefäß verschieden lange sichtbar, bis die Magnetisierung verbraucht ist. Das Gefäß „bricht“ dann innerhalb der Schicht ab. Der zu untersuchende Bereich sollte deswegen bei der TOF-MRA immer senkrecht zur Hauptflussrichtung orientiert werden, im Gehirn ist das sehr gut möglich. Eine Verfeinerung des Verfahrens ist die Verwendung spezieller Anregungspulse, bei denen der Anregungswinkel in Schichtrichtung variiert, so dass die einfließende Magnetisierung bei gleichem durchschnittlichem Hintergrundkontrast länger messbar ist.

Das Problem der Sättigung der Blutspins lässt sich umgehen, wenn die MR-Angiographie kontrastmittelverstärkt durchgeführt wird (contrast enhanced MRA, CE-MRA). Eine Sequenz mit kurzem TR ist stark  $T_1$ -gewichtet – Materialien mit kurzem  $T_1$  erscheinen hell. Durch Kontrastmittel lässt sich die Relaxationszeit von Blut stark herabsetzen, so dass es im Bild hell erscheint. Die Bildgebung muss zum Zeitpunkt der maximalen Kontrastmittelkonzentration im Blut erfolgen und sehr schnell vonstatten gehen, da die Kontrastmittel nach kurzer Zeit die Gefäße verlassen oder ausgeschieden werden. Bei Blood-Pool-Agents besteht dieses Problem in geringerem Maße, es sind aber bisher nur wenige klinisch zugelassen.

Meist werden FLASH-Sequenzen mit kurzer (bei der CE-MRA sehr kurzer) Repetitionszeit benutzt. Sowohl 3D als auch Mehrschicht-2D-Sequenzen kommen zum Einsatz. Die 3D-Sequenzen erlauben eine gute örtliche Auflösung von unter 1 mm in jeder Raumrichtung. Die Rekonstruktion des 3D-Datensatzes erfolgt durch Projektion der maximalen Intensität in einer Raumrichtung auf eine Ebene (MIP-Rekonstruktion). Abbildung 30 zeigt Rekonstruktionen einer TOF-MR-Angiographie der intrakraniellen Gefäße.



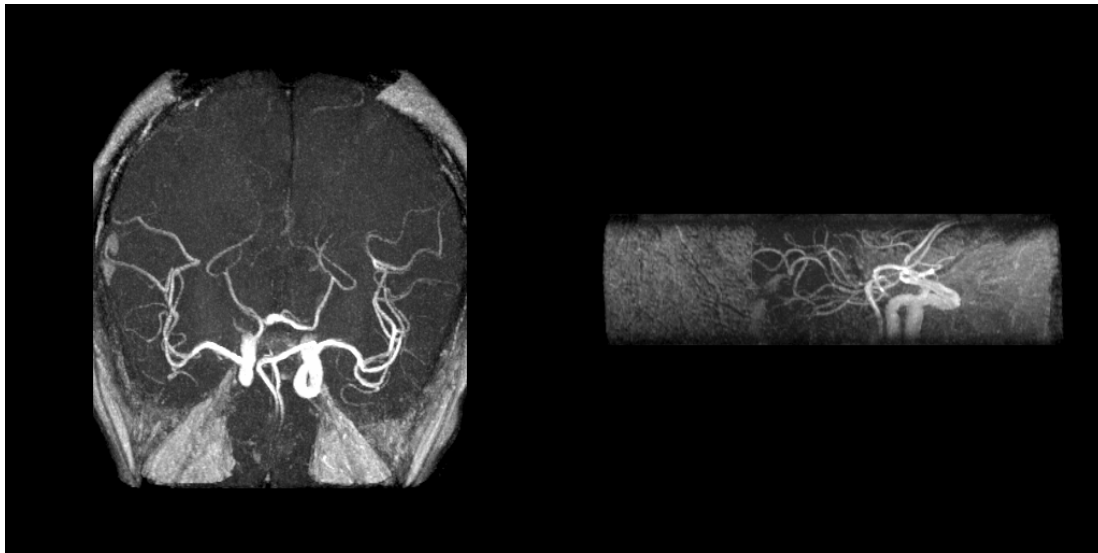


Abbildung 30: Maximale Intensitätsprojektionen einer intrakraniellen TOF-MRA.

Zur Gruppe der Einstrom-Angiographien gehören auch die Spin-Labeling-Angiographien, die im zweiten Teil der Arbeit näher erläutert werden. Der einzige Unterschied besteht in der Magnetisierung des einfließenden Blutes, die invertiert und damit zeitabhängig ist, während bei der TOF-MRA zeitunabhängig relaxiertes Blut einfließt.

#### 1.4.2.2 „Black-Blood“-Angiographie

Die Black-Blood-Angiographie, auch Outflow-Angiographie genannt, kommt völlig ohne Kontrastmittel aus. Dabei wird ausgenutzt, dass die Spins des fließenden Blutes in Bewegung sind. Bei der Outflow-Angiographie werden Spin-Echo Bilder mit langer Echozeit TE aufgenommen (siehe Abschnitt 2.3.2). Bei der Anregung einer Schicht sind sowohl die Blutspins als auch die des Gewebes betroffen, das Blut verlässt jedoch anschließend die Schicht. Der nachfolgende schichtselektive  $180^\circ$ -Puls refokussiert nur noch die Spins des Gewebes – das Blut erscheint im Bild dunkel. Entscheidend bei dieser Art der Angiographie ist, dass das Blut innerhalb der Zeit  $TE/2$  die Bildschicht verlässt. Die Black-Blood-Angiographie kann eingesetzt werden, um hochgradige Stenosen darzustellen. Der stark turbulente Fluss hinter einer starken Gefäßverengung kann zur Auslöschung des Blutsignals in der TOF-MRA führen, so dass der Stenosegrad überschätzt wird. Die Outflow-Angiographie hat keine Probleme bei turbulentem Fluss, kann aber nicht als 3D-Technik angewandt werden und hat damit eine geringere und nicht isotrope räumliche Auflösung. Die Rekonstruktion der Messung erfolgt durch Minimal-Intensitäts-Projektion.

#### 1.4.2.3 *Phasenkontrast-Angiographie*

Time-of-Flight und Black-Blood-MRA kontrastieren die Gefäße durch deren Helligkeit im Bild. Die zweite Gruppe an MRA-Techniken benutzt die Phase jedes Bildpunktes zur quantitativen Messung der Blutflussgeschwindigkeit in jedem Voxel. Bipolare Gradienten verändern die Phase sich bewogender Spins linear proportional zur Komponente der Flussgeschwindigkeit entlang der Gradientenrichtung. Durch Aufnahme von zwei Bildern mit unterschiedlichen Phasenpräparationen und Differenzbildung lässt sich die durchschnittliche Flussgeschwindigkeit innerhalb des Voxels entlang der Richtung des bipolaren Gradienten messen. Durch sechs Messungen (3 orthogonale Richtungen) lassen sich Richtung und Geschwindigkeit des Flusses innerhalb der Voxel messen. Neben der langen Messzeit hat die Methode prinzipiell Probleme mit Teilvolumeneffekten. So kann zum Beispiel nicht unterschieden werden, ob ein Voxel zu 100% aus Blut besteht, das sich mit der Geschwindigkeit  $v$  bewegt oder ob der Voxel zu 50% mit Blut gefüllt ist, das sich mit  $2v$  bewegt. Dies macht die Geschwindigkeitsquantifizierung nur in Voxeln sinnvoll, die vollständig innerhalb großer Gefäße liegen. Durch Integration über alle Voxel eines Gefäßes kann die darin insgesamt transportierte Blutmenge gemessen werden, diese Messung ist unabhängig von Teilvolumeneffekten.

## **2 Fragestellung und Ziel der Arbeit**

In den letzten Jahren wurden eine Reihe viel versprechender Verfahren zur nichtinvasiven Perfusionsmessung nach dem Prinzip des Spin-Labelings entwickelt, diese finden bislang jedoch kaum klinische Anwendung. In der vorliegenden Arbeit sollten Spin-Labeling-Verfahren für ihre Anwendung in der MR-Diagnostik von Erkrankungen des Gehirns weiterentwickelt und erprobt werden. Konventionelle, Nicht-Spin-Labeling-Methoden haben eine Reihe von Nachteilen: so lassen sich MR-Perfusionsmessungen nach dem Prinzip der kontrastmittelgestützten First-Pass-Bolus-Methoden nur schwer quantifizieren; eine Störung der Blut-Hirn-Schranke kann die berechneten Perfusionswerte verfälschen; die Verwendung eines Kontrastmittels beeinflusst zusätzlich die Messung, indem etwa die physiologischen Eigenschaften des Blutes oder der allgemeinen Perfusionszustand des Patienten verändert werden, zum Beispiel durch erhöhten Herzschlag in Folge von Schmerz oder psychischer Belastung bei der Injektion.

Im Vordergrund des Interesses bei den vorliegenden Untersuchungen stand zum einen die Messung der kapillären Mikroperfusion bei Hirntumoren, zum anderen die Darstellung der Blutflussdynamik in größeren Gefäßen (Arterien) bei verschiedenen Gefäßerkrankungen des Gehirns.

### **2.1 Perfusionsmessung von Hirntumoren**

Ziel der Studie war es, die mikrovaskuläre Perfusion von Hirntumoren (Gliome und Metastasen) mittels MR-Perfusionsbildgebung darzustellen. Die Spin-Labeling-Methode sollte mit den Messverfahren des dynamischen Suszeptibilitätskontrastes verglichen werden. Insbesondere stand die Frage im Vordergrund, ob sich mittels Spin-Labeling tatsächlich der mikrovaskuläre Blutfluss und damit die Versorgung des Gewebes bestimmen lässt. Vorversuche sollten dabei an der isolierten Schweineniere die Genauigkeit des theoretischen Modells zur Quantifizierung des lokalen Blutflusses überprüfen. Es war zu klären, in wieweit die gemessene Perfusion von Gliomen mit dem histologisch ermittelten Malignitätsgrad (Grading) korreliert und ob sich damit Aussagen über die Prognose des Patienten treffen lassen. Die Vor- und Nachteile der Spin-Labeling-Methode im Vergleich zu den kontrastmittelabhängigen Perfusionsmessverfahren sollten herausgearbeitet werden.

## **2.2 Dynamische Spin-Labeling Angiographie bei zerebralen Gefäß-erkrankungen**

Ziel der Studien war es der Frage nachzugehen, in wie weit durch Spin-Labeling auch eine Visualisierung der großen Gefäße (Arterien) möglich ist. Insbesondere ging es um die Frage, ob mit einer solchen Methodik - ähnlich einer konventionellen digitalen Subtraktionsangiographie - zeitaufgelöst Projektionsbilder der Blutflussdynamik aufgenommen werden können. Diese weitgehend fehlende Information war bislang ein wesentlicher Nachteil der konventionellen MR-, aber auch CT- angiographischen Methoden.

Verschiedene Methoden der Dynamischen Spin-Labeling-Angiographie (DSLAs) wurden entwickelt und an Probanden evaluiert. Anschließend stand die technische Verbesserung der Messsequenzen im Vordergrund (zeitliche und örtliche Auflösung, Erweiterung auf eine dreidimensionale Darstellung, klinisch vertretbare Messzeit). In einer Untersuchung an Patienten mit extrazerebralen Gefäßstenosen sollte evaluiert werden, ob die Bestimmung der arteriellen Ankunftszeitsverzögerungen in definierten Gefäßsegmenten Aussagen über den Grad der Stenosierung und das Ausmaß der Kollateralisierung zulassen. Bei Patienten mit arteriovenösen Malformationen war durch die Darstellung der Blutflussdynamik im Vergleich zur TOF-MR Angiographie eine bessere Unterscheidbarkeit von zu- und abführenden Gefäßen eines Angioms zu erwarten. Alle Untersuchungen sollten mit den Ergebnissen der digitalen Subtraktionsangiographie als Goldstandard verglichen werden.

### **3 Methodik, Ergebnisse und Diskussion**

#### **3.1 Vorversuche**

Die ersten Versuche, die im Rahmen dieser Doktorarbeit durchgeführt wurden, sollten zur Entwicklung einer optimierten Messsequenz zur Perfusionsmessung mittels Spin-Labeling führen, die bei Patienten mit Hirntumoren eingesetzt werden konnte. Dabei wurden schrittweise die Einzelkomponenten Markierung, Anregung und Messung optimiert. Die Markierung erfolgte dabei ausschließlich nach dem FAIR-Prinzip (siehe 2.4.1.2), da diese Technik eine Mehrschichtmessung erlaubt und das messbare Differenzsignal maximiert.

Um herauszufinden, wie gut das theoretische Modell der Quantifizierung die Vorgänge im Organismus beschreibt, wurde die optimierte Sequenz zur Untersuchung eines Phantoms mit definierter Perfusion verwendet. Dazu wurde in Zusammenarbeit mit der tierexperimentellen Einrichtung der Charité eine isolierte Schweineniere untersucht, die in einem MR-kompatiblen Aufbau unter physiologischen Bedingungen mit Blut perfundiert wurde.

##### **3.1.1 Inversions- und Schichtanregungspulse**

Spin-Labeling ist eine Subtraktionstechnik die davon ausgeht, dass statisches Gewebe in der angeregten Schicht sowohl bei der Messung mit präparierter als auch unpräparierter Blutmagnetisierung das gleiche Messsignal liefert und somit aus dem Differenzbild herausfällt. Subtraktionsfehler entstehen, wenn der verwendete schichtselektive Inversionspuls der FAIR-Markierung nicht die gesamte Bildschicht vollständig invertiert (Abb. 31).

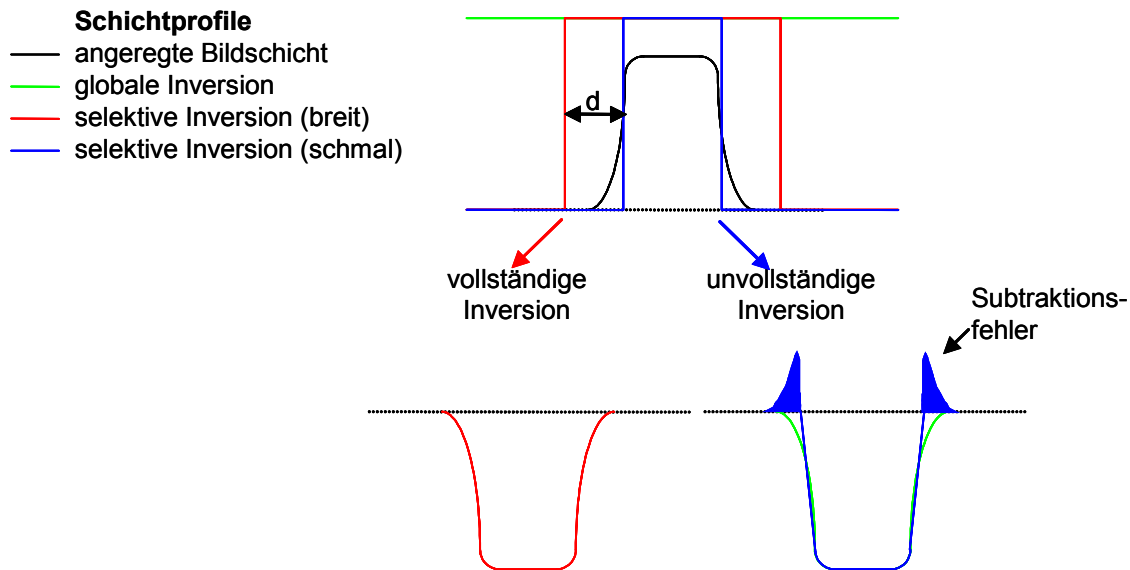


Abbildung 31: Subtraktionsfehler bei der FAIR-Markierung. Die globale Inversion (grün) invertiert bei allgemein guter  $B_1$ -Feldhomogenität gleichmäßig das gesamte Volumen innerhalb der Sendespule. Ein breiter schichtselektiver Inversionspuls (rot) invertiert die gesamte Bildschicht, die Differenz zur globalen Inversion ist für statisches Gewebe Null. Ist der Inversionspuls zu schmal (blau), so wird nicht die gesamte angeregte Bildschicht invertiert. Statisches Gewebe in den blau gekennzeichneten Bereichen erscheint ebenso im Differenzbild wie eingeflossenes Blut, die so entstehenden Subtraktionsfehler können das Perfusionssignal überdecken. Der Abstand  $d$  zwischen Bildschicht und nicht invertiertem Gewebe muss vom markierten Blut zurückgelegt werden und bestimmt die Transitzeit.

Die Transitzeit ist abhängig von der Distanz, die das markierte Blut in die Schicht zurücklegen muss. Um sie zu minimieren, sollte der schichtselektive Inversionspuls beim FAIR-Verfahren so schmal wie möglich gewählt werden. Ebenso müssen die angeregten Schichten ein möglichst rechteckiges Profil mit hoher Flankensteilheit aufweisen. Um das Schichtprofil der Anregung zu verbessern, kann die zeitliche Länge des Anregungspulses vergrößert werden, so dass der Sinc-förmige Puls mehr Nulldurchgänge aufweist und dem rechteckigen Profil näher kommt (siehe 2.3.3).

Zur Inversion können anstelle von Sinc-förmigen Pulsen auch adiabatische Pulse verwendet werden [Blo46, Sil85]. Auf das Prinzip und die Funktionsweise adiabatischer Pulse wird hier nicht näher eingegangen, eine gute Darstellung ist in [Gar95] gegeben. Während eines adiabatischen Pulses wird im Gegensatz zu normalen Anregungspulsen nicht nur die Amplitude, sondern auch die Frequenz geändert. Amplitude und Frequenz lassen sich analytisch durch hyperbolische Funktionen darstellen:

$$\begin{aligned}
 |HS(t, t_0)| &= A \cdot \operatorname{sech}(\beta \cdot (t - t_0)) \\
 f(HS(t, t_0)) &= \beta \cdot \mu \cdot \tanh(\beta \cdot (t - t_0)) \quad .(4.1 \text{ a,b})
 \end{aligned}$$

Dabei ist  $A$  die Pulsamplitude und  $f$  die Pulsfrequenz. Die Parameter  $\mu$  und  $\beta$  bestimmen die Bandbreite des Pulses und die Geschwindigkeit der Frequenzänderung. Abbildung 32 zeigt den Amplituden- und Frequenzverlauf eines solchen hyperbolischen Sekanspulses.

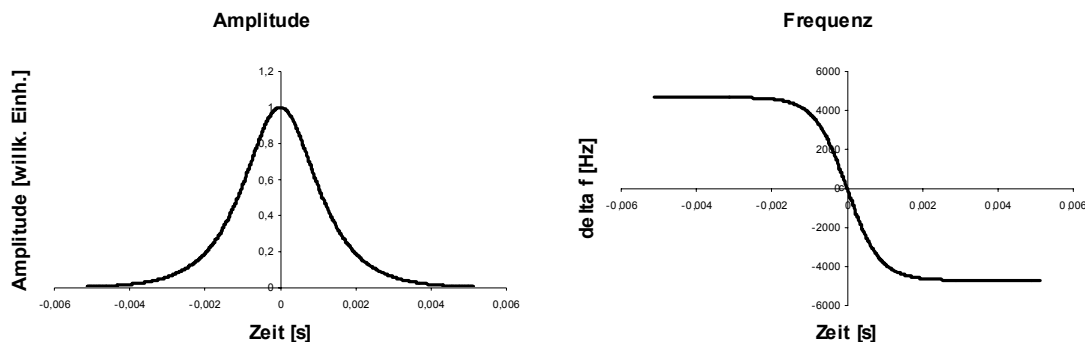


Abbildung 32: Hyperbolischer Sekanspuls; Parameter: Länge 10,24 ms,  $\beta=1170$ ,  $\mu=4$ , benötigte B1-Feldstärke 13,4 Mikrottesla

Innerhalb des Frequenzbereiches von  $\pm(\pi/4) \cdot \mu \cdot \beta$  um die zentrale Pulsfrequenz wird die z-Komponente der Magnetisierung invertiert, allerdings nur wenn das  $B_1$ -Feld eine Grenzmagnetfeldstärke überschreitet. Die hohe Frequenzselektivität und die Unabhängigkeit der Inversion von der Feldstärke der Sendespule sorgen für scharfe Pulsprofile. Mit zunehmender Bandbreite des Pulses und damit verbundener besserer Schichtdefinition steigt die benötigte Sendefeldstärke an und erreicht schnell die Grenzwerte der Spule (220 Volt in der Siemens-Vision Kopfspule). Um diese Limitierung zu umgehen, können FOCI-Pulse verwendet werden (Frequency Offset Corrected Inversion [Ord96]). Dabei wird der Schichtselektionsgradient während des Pulses variiert, um die Sendeamplitude zu begrenzen. Adiabatische Pulse haben etwa eine dreifach längere Pulsdauer als resonante Sinc-Pulse. Sie können nicht zur Erzeugung eines  $180^\circ$ -Spin-Echo-Pulses verwendet werden, da sie nicht den gesamten Vektor der Magnetisierung invertieren, sondern nur die z-Komponente. Für die Spin-Labeling-Markierung sind sie jedoch geeignet. Die folgende Abbildung zeigt die Pulsprofile für extrem breite schichtselektive Inversionspulse.

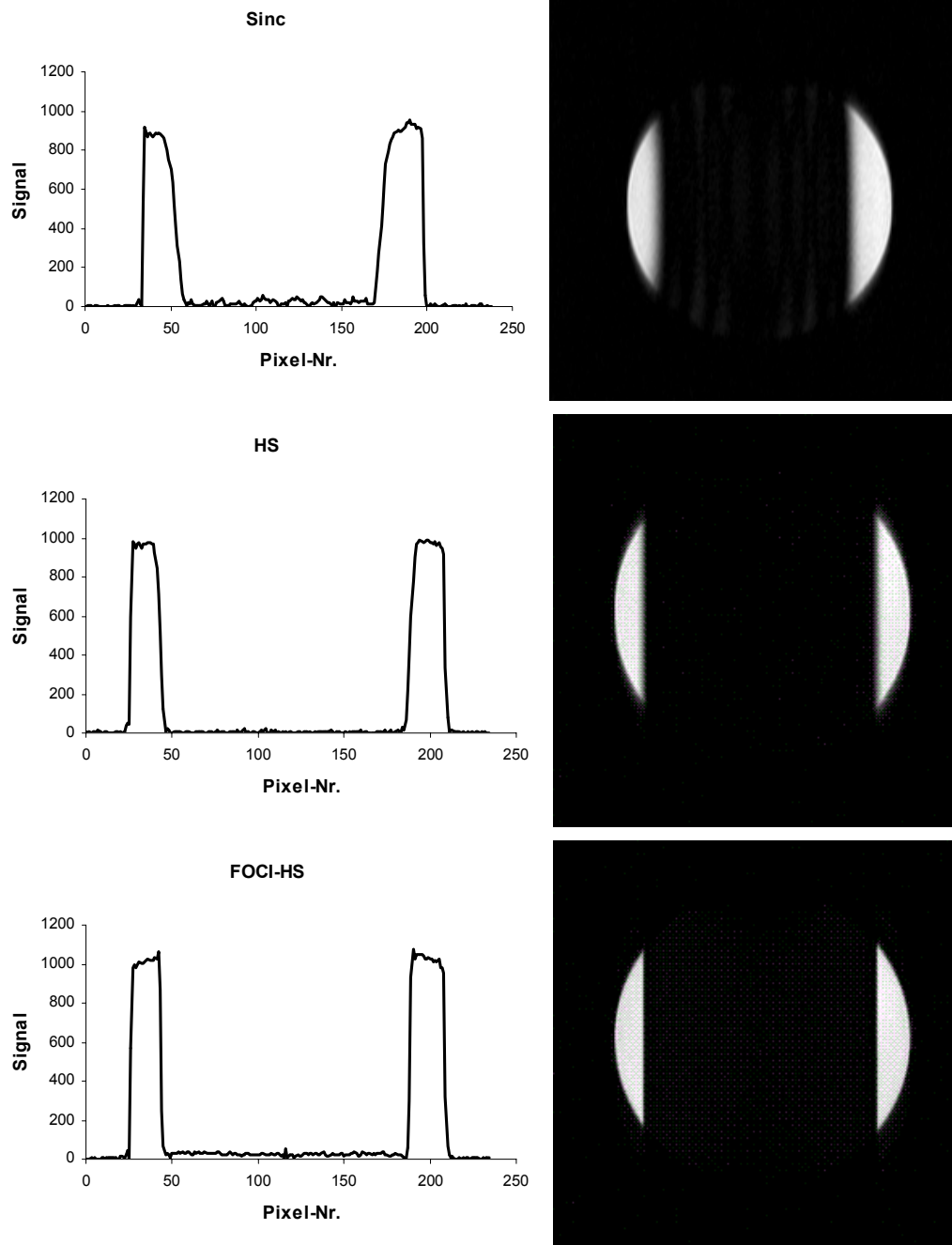


Abbildung 33: Inversions-Pulsprofile für Sinc-, HS und FOCI-HS-Puls. Rechts die gemessenen Bilder des Phantoms bei  $T_I=190$  ms und einer Inversionsdicke von 130 mm. Sinc-Puls: Länge = 10,24 ms. HS-Puls: Länge 10,24 ms,  $\beta=800$ ,  $\mu=35$ ,  $B_1$  mind. 34 Mikrottesla. FOCI-HS-Puls: Länge 10,24 ms,  $\beta=1300$ ,  $\mu=42$ , FOCI-Faktor 2,7,  $B_1$  mind. 23 Mikrottesla. Die Bandbreite des FOCI-Pulses ist fast doppelt so groß wie des HS-Pulses, obwohl die minimal benötigte Sendeamplitude geringer ist. Die Flankensteilheit des Sinc-Pulses ist relativ schlecht. Der dadurch nötige Sicherheitsabstand hat lange Transitzeiten zur Folge. Der FOCI-Puls übertrifft das schon sehr gute Pulsprofil des HS-Pulses.



Die Flanke des Sinc-Pulses hat eine Breite von 16 mm, der Anregungswinkel variiert innerhalb der Schichtdicke um etwa 2,5 %. Dadurch entstehen zusätzlich Subtraktionsfehler. Die Ursachen dieser Variation sind die unvermeidliche Inhomogenität der Sendespule und die begrenzte zeitliche Pulslänge. Der Hyperbolische Sekanspuls hat eine Flankenbreite von 7 mm, der FOCI-Puls entsprechend seiner doppelten Bandbreite sogar nur von 4 mm. Damit ist der FOCI-Puls zur FAIR-Markierung am besten geeignet. Leider haben FOCI-Pulse einen Nachteil, der ihren Einsatz erschwert: Sie müssen für jede Verschiebung der zu invertierenden Schicht aus dem Gradientenmittelpunkt (Isozentrum) neu berechnet werden. Abbildung 34 zeigt das Ergebnis einer Messung, bei der ein FOCI-Puls ohne Neuberechnung verschoben wurde.

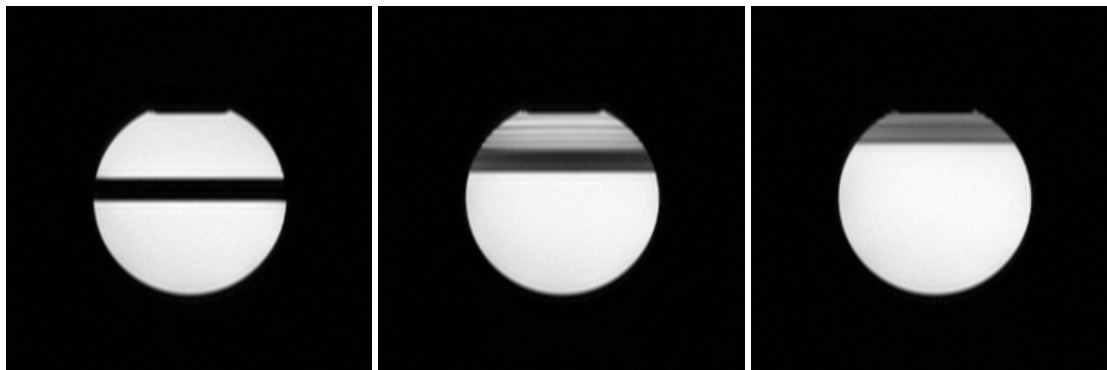


Abbildung 34: FOCI-HS-Puls, der für die Verschiebung  $d=0$  mm berechnet wurde, bei  $d=0$  mm (links),  $d=25$  mm (Mitte),  $d=50$  mm (rechts).

Die Neuberechnung des Pulses abhängig von der Schichtverschiebung stellt zwar mathematisch keine Schwierigkeit dar, ist aber auf dem verwendeten MR-Tomographen (Siemens Vision) nicht möglich. Aus diesem Grund wurden nur einfache hyperbolische Sekanspulse verwendet, die beliebig verschoben und gekippt werden können. Tabelle 3 zeigt die hyperbolischen Sekanspulse, die für verschiedene Schichtdickenbereiche berechnet und verwendet wurden.

Tabelle 3: Parameter der verwendeten HS-Pulse

Schichtdicke [mm]	$\beta$	$\mu$	Bandbreite [Hz]	Min. $B_1$ [ $\mu$ T]	Schichtselektions- gradient [mT/m]	Minimaler Pseudo- Anregungswinkel [°]
3 – 10	800	6	3067	11,7	24 – 7,2	800
10 – 20	900	12	8480	20,0	16 – 8	1000
20 – 30	1000	16	12566	26,6	12 – 8	1100
30 – 60	1200	18	16965	34,0	10,7 – 5,3	1200
> 60	800	35	21991	34,0	< 7	1600

Die Pulslänge betrug einheitlich 10,24 ms. Bei der Berechnung der Pulse wurde berücksichtigt,

dass der Schichtselektionsgradient nicht unter 5 mT/m (schlechte Schichtdefinition) und über 25 mT/m (Maximalamplitude) liegt. Die maximale  $B_1$ -Feldstärke, die die Kopfspule erzeugen kann, liegt vermutlich bei 35 – 40  $\mu$ T, die Parameter  $\mu$  und  $\beta$  wurden entsprechend gewählt.

Wenn die Grenzfeldstärke des adiabatischen Pulses erreicht wird, kommt es zu einer vollständigen Inversion der Magnetisierung. Für jeden der Pulse wurde der Pseudoanregungswinkel bestimmt, bei der die Grenzfeldstärke erreicht wird (Abb. 35), diese Werte sind in Tabelle 3 ebenfalls aufgeführt.

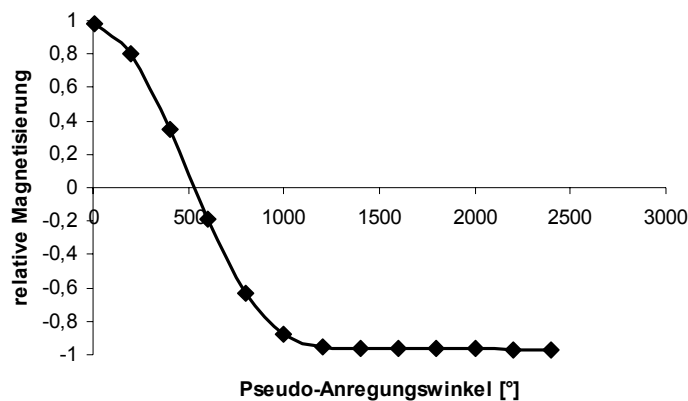


Abbildung 35: hyperbolischer Sekanspuls mit  $\beta=1200$ ,  $\mu=18$ . Oberhalb von  $1200^\circ$  nominellem Anregungswinkel ist die Inversion vollständig.

Mit diesen Pulsen wurde die minimale Breite des schichtselektiven Inversionspulses bestimmt, die nicht zu Subtraktionsfehlern führt. Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der Messungen für eine Einzelschicht- und eine 3-Schichtmessung zusammen.

Tabelle 4: Subtraktionsfehler am Phantom für verschiedene Anregungspulse und Inversionsdicken bei einer und drei gemessenen Schichten. In der Tabelle sind die Verhältnisse des Differenzsignals zum Rauschen angegeben, das am perfusionslosen Phantom im Idealfall Null ist. Unterhalb von 1,5 wurde die Messung als subtraktionsfehlerfrei betrachtet.

Inversions- dicke [mm]	Einzelschicht 8 mm 1,28 ms An- regungspuls	Einzelschicht 8mm 2,56 ms An- regungspuls	Inversions- dicke [mm]	3 Schichten á 8 mm, Abstand 3 mm 1,28 ms An- regungspuls	3 Schichten á 8 mm, Abstand 3 mm 2,56 ms An- regungspuls
10	25,6	2,75	35	1,5 - 1,3 - 1,8	<1,5
15	1,9	1,5	40	<1,5	<1,5
20	<1,5	<1,5	45	<1,5	<1,5

Die Messungen zeigen, dass zur Anregung der Schichten Sinc-Pulse von 2,56 ms Dauer

anstelle der in Standardsequenzen verwendeten 1,28 ms verwendet werden sollten. Die minimale Inversionsdicke beträgt dann für eine Einzelschicht etwa 15 mm, für 3 Schichten etwa 35 mm. Damit ist der für die Transitzeit entscheidende Abstand der ersten Ausleseschicht zum distalen Ende des Markierungsbereichs in beiden Fällen etwa 2-3 mm.

### 3.1.2 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise Ratio – SNR) ist unter anderem abhängig von der Größe eines Voxels und von der verwendeten Messsequenz. Prinzipiell können fast alle MR-Sequenzen zur Aufnahme perfusionsgewichteter Bilder nach dem Spin-Labeling-Prinzip benutzt werden. Die einzige Bedingung ist, dass das gemessene Signal eines Voxels proportional zur lokalen Spindichte ist. Da die Präparation der Magnetisierung einige Zeit in Anspruch nimmt und erst nach etwa vier Sekunden wiederholt werden kann, sind in der Praxis schnelle Bildgebungssequenzen für das Spin-Labeling nötig.

EPI-Sequenzen sind für die Messung der zerebralen Mikroperfusion am besten geeignet. Die Bildfehler durch Magnetfeldinhomogenitäten oder Bewegung sind im Gehirn minimal. Nur mit EPI als schnellster Bildgebungstechnik sind Mehrschichtmessungen möglich, bevor die Markierung zerfallen ist. Zur Aufnahme einer Schicht werden ungefähr 130 ms benötigt. Da die Messung an ausgedehnten Hirntumoren mehrere Schichten erfordert, wurden ausschließlich EPI-Sequenzen zur mikrovaskulären Perfusionsmessung eingesetzt.

Die Größe eines Voxels wird durch die verwendete Matrixgröße und die Dicke der Bildschicht bestimmt. Aufgrund der begrenzten Gradientenschaltgeschwindigkeit sind bei EPI Matrixgrößen von 64 oder 128 sinnvoll. Bei fester Matrixgröße ist das SNR proportional zur Schichtdicke. Um eine gute Ortsauflösung zu erreichen, wurden in der Regel 128 Zeilen aufgenommen und auf eine 256x256 Matrix interpoliert.

### 3.1.3 Datenakquisition

Zur Aufnahme mehrerer Schichten kann entweder eine sequenzielle Messung der Einzelschichten oder eine 3D-Messung des Volumens mit anschließender Rekonstruktion einzelner Partitionen erfolgen. Die 3D-Messung hat den Vorteil, dass der gesamte Block auf einmal gemessen wird, während die Einzelschichten nacheinander aufgenommen werden. Pro Bild werden etwa 130 ms benötigt, bei den später gemessenen Schichten ist die Markierung stärker zerfallen. Allerdings erreicht das markierte Blut auch nicht alle Schichten zur gleichen Zeit. Bei der Einzelschichten-Messung wird zuerst die am weitesten proximal gelegene Schicht gemessen, in der die Markierung zuerst ankommt. Die weiter distal gelegenen Schichten erreicht das Blut später, so dass der Nachteil der sequenziellen Messung teilweise wieder ausgeglichen wird. Bei der Einzelschichten-Messung muss zwischen den Schichten ein Sicherheitsabstand eingehalten werden. Zwischen den rekonstruierten Partitionen eines 3D-

Blocks ist keine Lücke, somit wird ein größeres Messvolumen erfasst.

Zum Vergleich beider Techniken wurde eine Probandenmessung durchgeführt (Abb. 36,37).

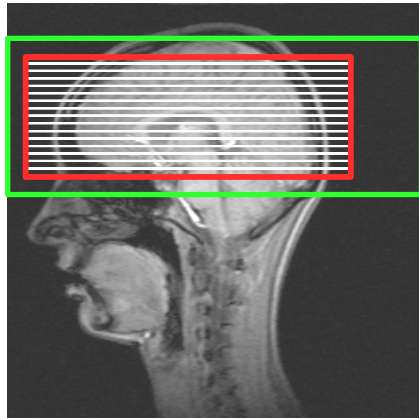
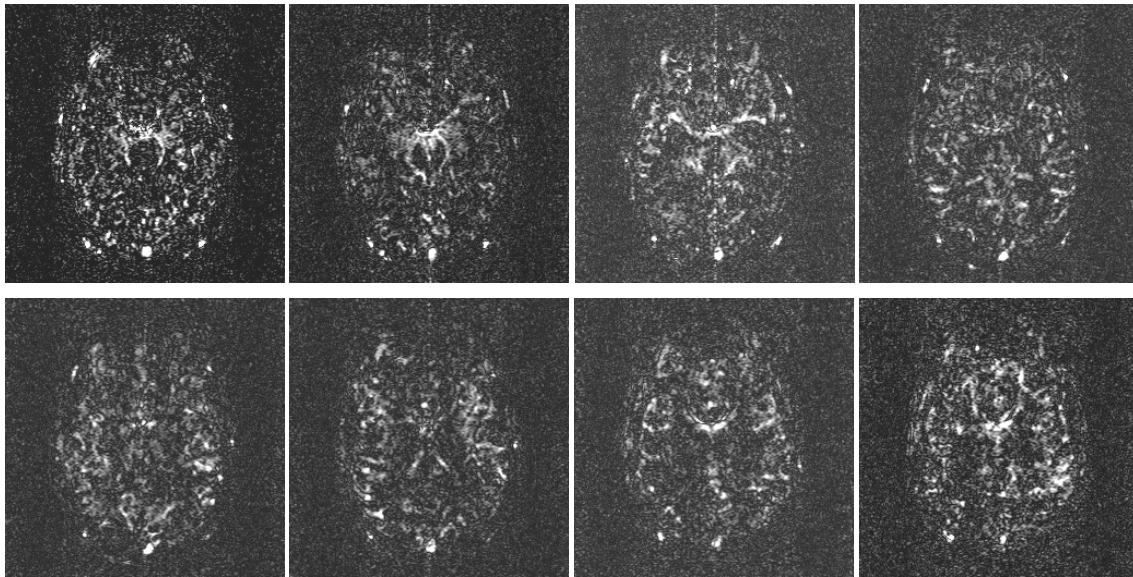


Abbildung 36: Positionierung der Mehrschicht- und 3D-Messung. Grün: schichtselektiver Inversionsbereich der FAIR-Markierung (Dicke 120 mm). Rot: 3D-Block (Dicke 100 mm, 16 Partitionen, effektive Schichtdicke 6,25 mm, 128x128 Matrix, TI 1200 ms). Weiß: 16 Einzelschichten (Dicke 6 mm, Distanz 0,25 mm, 90x128 Matrix (70%), Anordnungsreihenfolge Fuß->Kopf, TI = 1000ms bis 2185 ms).

3D-Messung: 16 Partitionen, 3 Akquisitionen, Messzeit 5 min 26 s



Mehrschicht-Messung: 16 Schichten, 42 Akquisitionen, Messzeit 5 min 11 s

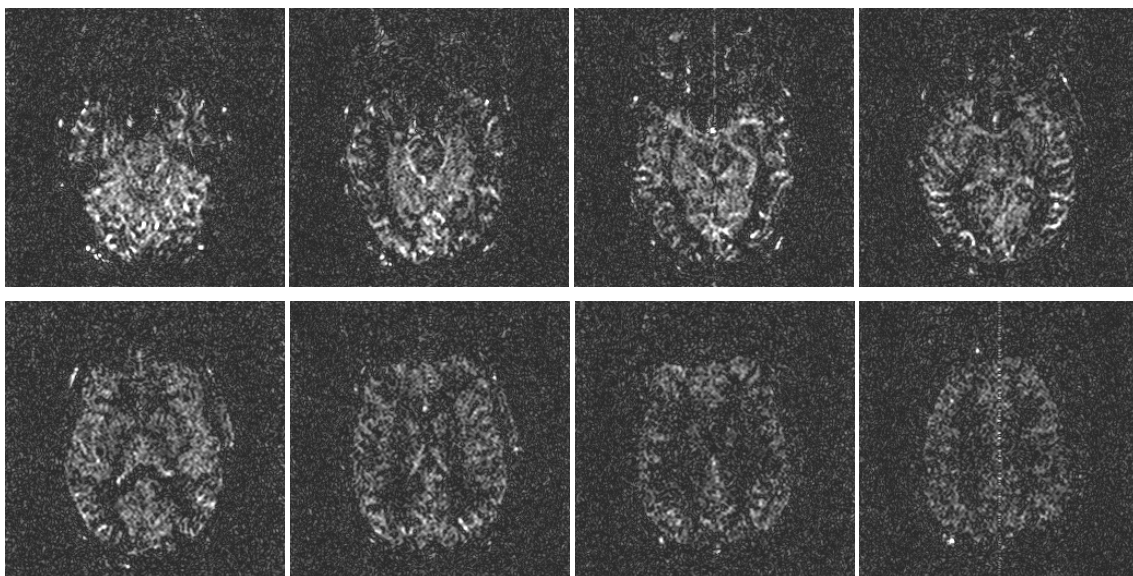


Abbildung 37: Ergebnisse der 3D- und Mehrschicht-Messung (Reihenfolge Fuss->Kopf); dargestellt sind 8 der 16 gemessenen Bilder

Die 3D-Messung hat ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis als die Mehrschichtmessung (4,1 zu 2,6 im Mittel) und ein gleich bleibend hohes Perfusionssignal in allen Partitionen. Bei der Mehrschichtmessung ist mit steigendem TI deutlich der Zerfall der Markierung und damit die Abnahme des Perfusionssignals zu erkennen. Bei kleiner Inversionszeit befindet sich noch ein Teil des Blutes in größeren arteriellen Gefäßen, die sich besonders hell darstellen. Die endliche Länge des markierten Blutbolus führt dazu, dass sich nach längerer Wartezeit wieder unmarkiertes Blut in die Arterien einfließt und nur noch die Kapillaren kontrastiert sind. Ein Nachteil der 3D-Methode ist die schlechtere Schichtdefinition, bei der Rekonstruktion zeigen

sich besonders in den äußeren Partitionen Einfaltungen, die die Interpretation der Bilder erschweren. Als Ergebnis des Vergleichs ist festzuhalten, dass die Vorteile der 3D-Technik überwiegen, wenn mehr als 8 Schichten gemessen werden sollen oder für dünnere Schichten eine längere Messzeit in Kauf genommen wird. Für 1 bis 5 Schichten ist die Mehrschichttechnik besser geeignet.

### 3.1.4 Optimierte Sequenz

Die Spin-Labeling-Perfusionssequenz sollte zur Untersuchung von Hirntumoren eingesetzt werden. Um in der klinischen Praxis im Rahmen der normalen MRT-Untersuchung von Patienten anwendbar zu sein, musste die Sequenz einige Anforderungen erfüllen:

- Aufgrund der räumlichen Ausdehnung von Hirntumoren musste die Messung mehrerer Schichten möglich sein.
- Die Messzeit durfte 10 Minuten nicht überschreiten.
- Alle zur Quantifizierung des Blutflusses nötigen Daten sollten in einer Messung (Sequenz) aufgenommen werden.
- Markierung, Anregung und Messung sollten vor allem das Signal-Rausch-Verhältnis der berechneten Perfusionswerte maximieren, die exakte Abbildung der Morphologie und eine verzerrungsfreie Darstellung waren zweitrangig.

Aus diesen Gründen wurde folgende Sequenz programmiert:

- In der Sequenz wurde die Mehrschicht-EPI Bildaufnahme verwendet, da sich die meisten Tumoren mit ein bis fünf Schichten a 8 mm abdecken lassen. Die Schichtdicke von 8 mm wurde als Kompromiss zwischen SNR und Ortsauflösung gewählt. Die EPI-Datenakquisition hat mit Verzerrungen der Bilder und Signalauslöschungen im Bereich hoher Suszeptibilitätssprünge zu kämpfen, im Großhirn ist die Bildqualität jedoch akzeptabel. Das SNR der EPI-Messung ist im Verhältnis zur Messzeit sehr gut.
- Die Markierung erfolgte grundsätzlich nach dem FAIR-Verfahren durch abwechselnde schichtselektive und globale Inversion der Magnetisierung durch optimierte hyperbolische Sekanspulse. Zur Anregung der auszulesenden Schicht wurden Sinc-förmige HF-Pulse von 2,56 ms Dauer gewählt. Der Sicherheitsabstand zwischen der äußersten Schicht und dem Ende der schichtselektiven Inversion betrug 2,5 mm unabhängig von der Anzahl der Schichten.
- Am Anfang der Messung wurde innerhalb der Sequenz von jeder Schicht ein Bild aufgenommen, bei dem die Magnetisierung nicht durch einen Inversionspuls präpariert wurde. Dieses „ $M_0$ -Bild“ wurde zur Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung von Blut  $M_{0,\text{Blut}}$  verwendet, die zur Quantifizierung des Blutflusses nötig ist.
- Um eine möglichst geringe Messzeit zu erzielen, wurde die FAIR-Markierung um eine zusätzliche Präparation des markierten Blutbolus nach dem Q2TIPS-Prinzip [Luh99, Won98] erweitert. Abbildung 37 zeigt ein Schema der Q2TIPS-Sequenz.

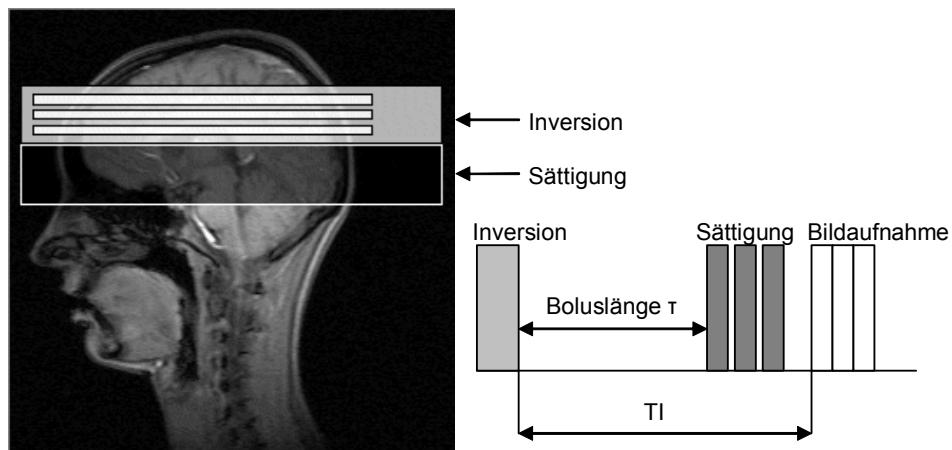


Abbildung 38: Q2TIPS-Markierung; Sowohl nach der schichtselektiven als auch der globalen Inversion der FAIR-Markierung wird nach der Zeit  $\tau$  der markierte Blutbolus durch wiederholte proximale Sättigungspulse „abgeschnitten“. In beiden Fällen fließt nach der Zeit  $\tau$  gesättigtes Blut ein, das im Differenzbild herausfällt.

Durch die zusätzlichen Sättigungspulse wird die zeitliche Länge des einfließenden markierten Blutbolus kontrolliert. Wird mit der Aufnahme eines Bildes gewartet, bis nach der Boluslänge  $\tau$  auch die maximale Transitzeit aller Voxel der Schicht vergangen ist, so ist das aufgenommene Differenzbild ein quantitatives Perusionsbild (siehe 2.4.1.2). Zur absoluten Quantifizierung wird dann nur noch der Wert  $M_{0,\text{Blut}}$  benötigt. Für einen Blutbolus, dessen Länge nicht durch Sättigungspulse verringert wird, sind zur Quantifizierung mindestens zwei Messungen bei verschiedenen Inversionszeiten nötig, damit verdoppelt sich die Messzeit. Die exakte Quantifizierung für alle Voxel einer Schicht ist in der Praxis schwierig, da sich die Transitzeiten von Gewebe zu Gewebe stark unterscheiden. Bei einer Boluslänge von 1 Sekunde wird in der grauen Substanz das maximale Differenzsignal nach etwa 1,3 Sekunden erreicht, danach fällt es steil ab. Um auch den Blutfluss in der weißen Substanz exakt zu quantifizieren, muss zum Zeitpunkt  $TI=1,8$  (1 s Bolus + 0,8 s Transitzeit) gemessen werden. Zu diesem Zeitpunkt ist das Differenzsignal in der grauen Substanz aber schon auf 57% des Maximalwerts abgefallen. Das Signal-Rausch-Verhältnis müsste also zugunsten der exakten Quantifizierung in Geweben mit langer Transitzeit und niedriger Perfusion geopfert werden. Da das Signal-Rausch-Verhältnis bei 1,5 Tesla der limitierende Faktor ist, wurden die Zeitparameter der Messung so gewählt, dass für graue Hirnsubstanz in der mittleren der gemessenen Schichten das Differenzsignal maximal und die Quantifizierung exakt wurde. Der Blutfluss in weißer Hirnsubstanz mit der Transitzeit 0,8 Sekunden wird dabei um etwa 40% unterschätzt. Für die Messungen wurde eine Boluslänge von 1200 ms mit anschließender Sättigung eines 40 mm dicken Bereiches durch 12 Sättigungspulse (Gesamtdauer 100 ms) verwendet. Die Mehrschichtmessung erfolgte anschließend mit Inversionszeiten von 1330 ms bis 1880 ms (für 5 Schichten).





Den Aufbau des Experiments zeigt Abbildung 40.

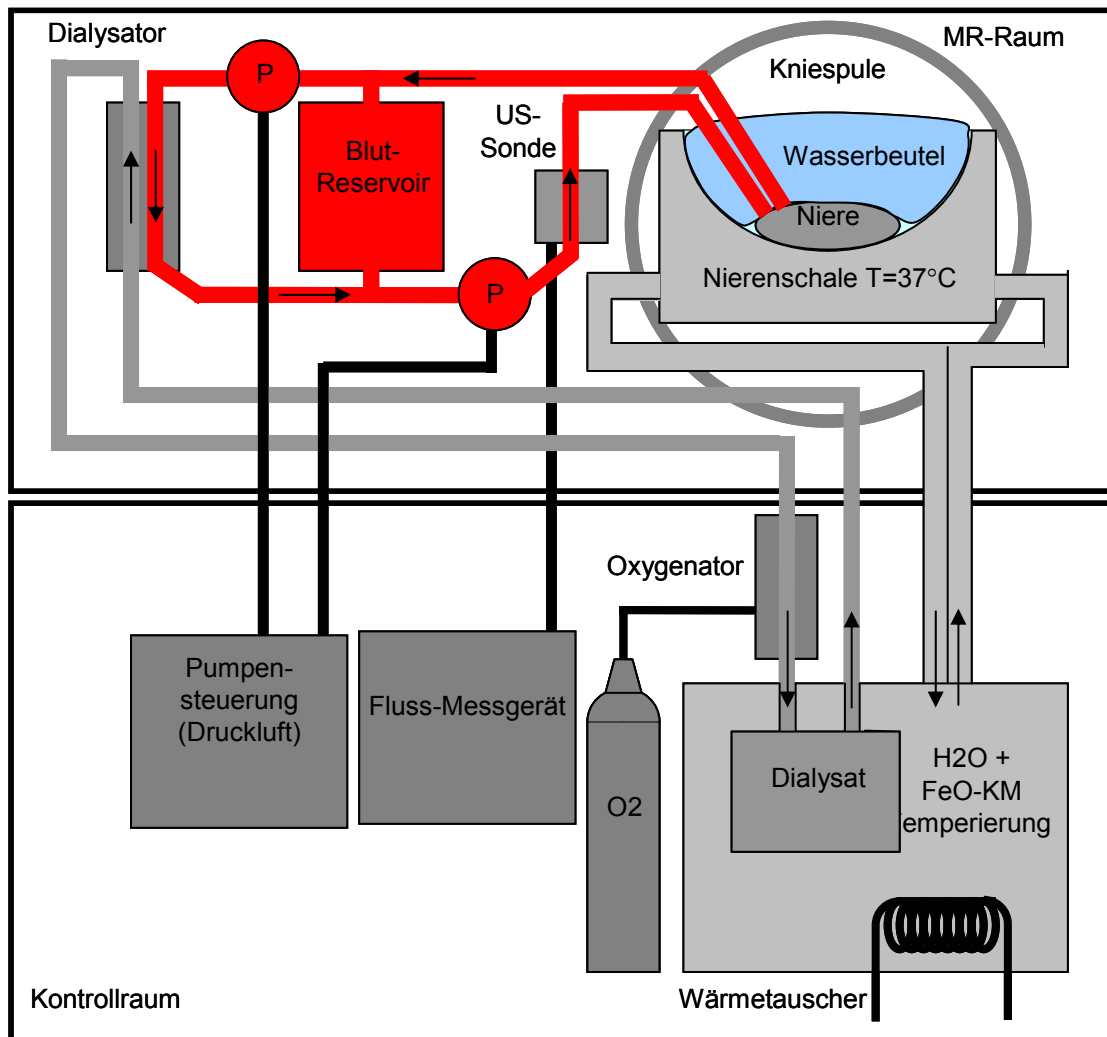


Abbildung 40: Aufbau des Experiments zur Perfusion einer isolierten Schweineniere im MRT.

Die Niere lag in einem doppelwandigen Plexiglasgefäß und wurde durch darin strömendes Wasser temperiert. Insgesamt gab es drei getrennte Flüssigkeitskreisläufe:

1. Der Blutkreislauf befand sich vollständig im MR-Raum und wurde von zwei mit Druckluft betriebenen Pumpen (Berlin Heart) bewegt. Diese speziell für die Dialyse entwickelten Pumpen bewegen die Flüssigkeit durch das Aufblasen einer Membran mittels Druckluft. Sie erzeugen einen pulsierenden Blutfluss, wobei der Blutdruck einstellbar ist. Die kleinere der beiden Pumpen erzeugte den Blutstrom durch die Niere. Die größere pumpte ständig Blut aus einem Reservoir durch den Dialyastor, da der Blutstrom durch die Niere allein für eine Oxygenierung und Dialyse nicht ausreichte. Im gesamten Blutkreislauf wurde bei der Auswahl der Materialien und der Schlauchverbindungen auf möglichst geringe Thrombenneigung geachtet. Der Blutkreislauf wurde sowohl über die Nierenschale als auch über das Dialysemodul auf Körpertemperatur gehalten.
2. Der Dialysatkreislauf wurde im Kontrollraum oxygeniert und temperiert. Der Antrieb erfolgte durch eine Roller-Pumpe. Als Dialysat wurde Ringer-Lösung verwendet.
3. Der Temperierungskreislauf wurde mit Wasser gefüllt und ebenfalls von einer Rollerpumpe mit hoher Förderrate angetrieben. Insgesamt waren 6 Liter Wasser im Schlauchsystem, dem Reservoir und der Organschale.

Da die Pumpen und die Sauerstoffflasche metallisch sind und nicht im MR-Raum stehen durften, wurden Schläuche für das Dialysat und das Heizwasser über ein vorhandenes 1/4-Rohr in der Wand nach außen geführt. Im Blutkreislauf proximal zur Niere befand sich eine Sonde zur Messung des Blutflusses. Die MR-kompatible Sonde wurde um den Schlauch herumgelegt und maß die Blutflussgeschwindigkeit berührungslos mittels Ultraschall. Bei bekanntem Schlauchdurchmesser zeigt das Messgerät den Gesamtfluss durch die Niere in ml/min an, pulsierender Fluss wird gemittelt und der durchschnittliche Fluss angezeigt. Mit diesem Aufbau konnte die Niere unter physiologischen Bedingungen, zu denen insbesondere der für die Filtration entscheidende pulsierende Fluss zählt, über mehrere Stunden am Leben gehalten werden, ohne dass ein Organversagen feststellbar war. In den 5 Stunden unseres Experiments erzeugte die Schweineniere etwa einen halben Liter Urin, der über einen separaten Schlauch abgeführt wurde.

Einige Details, die spezifisch für die optimale Messung im MRT sind, wurden erst im Laufe des ersten der beiden Experimente erkannt und optimiert und sollen kurz erwähnt werden:

- Das strömende Wasser des Kreislaufs zur Temperierung erzeugt in fast allen MR-Sequenzen große Flussartefakte in den Bildern. Daher muss das MR-Signal des Wassers bei der Messung unbedingt zerstört werden. Protonenfreie Ersatzflüssigkeiten sind toxisch oder schlechter zu handhaben als Wasser. Aus diesem Grund wurden dem Wasser große Mengen eines eisenoxidhaltigen Kontrastmittels zugesetzt. Das Kontrastmittel reduzierte

die  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxationszeiten des Wassers auf unter 1 ms, so dass es in keiner MR-Sequenz mehr sichtbar war.

- Die EPI-Auslese der Spin-Labeling-Sequenz ist extrem empfindlich gegenüber Magnetfeld-inhomogenitäten, wie sie durch Suszeptibilitätssprünge an Luft-Wasser-Grenzflächen auftreten. Die Folge sind große Bildverzerrungen, Signalauslöschungen und Geisterbilder. Aus diesem Grund muss die zu messende Niere von allen Seiten luftblasenfrei von Material gleicher magnetischer Suszeptibilität, wie zum Beispiel Wasser oder Plexiglas, umgeben sein. Daher wurde die Niere mit wassergefüllten Beuteln beschwert, das restliche Volumen wurde blasenfrei mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt. Das Wasser in den Beuteln hat noch eine andere wichtige Funktion, die den Einsatz von Kontrastmitteln in ihnen zur Signalauslöschung verbieten: Zur Abstimmung der Resonanzfrequenz und des Empfangsverstärkers wird eine Mindestmenge Protonen mit ungestörter Relaxation innerhalb der Spule benötigt. Die Schweineniere allein mit einem Gewicht zwischen 100 und 150 g reicht dafür nicht aus. Ohne das Wasser in den Plastikbeuteln und die Kochsalzlösung kann keine MR-Untersuchung der Niere durchgeführt werden, das MRT bricht die Messung bei der Justage ab.
- Das Anschlusskabel der Flussmesssonde erzeugte Artefakte bei der Messung, es wurde daher nur zur eigentlichen Flussbestimmung zwischen den Messungen angeklemt, ohne den Aufbau im MR-Gerät zu verschieben.

Das Experiment lief folgendermaßen ab:

- Die Niere wurde gewogen und anschließend in die bereits vortemperierte Organkammer gelegt. Anschließend wurden die Blutgefäße (Art. renalis, und vena renalis) verbunden, der Blutkreislauf gefüllt und an das ebenfalls vortemperierte Dialysem modul angeschlossen.
- Während die Niere physiologische Temperaturen erreichte, wurden einige anatomische MR-Sequenzen zur Lokalisation gemessen:  $T_1$ -gewichtete 3D-Sequenz, Time-of-Flight 3D Angiographie, Protonen- und  $T_2$ -gewichtete Turbo-Spin-Echo Sequenz, die jeweils die gesamte Niere abdeckten.
- Anschließend wurde über den Blutdruck der Hynes-Pumpe im Blutkreislauf der Blutfluss in der Niere im Bereich von 100 bis 300 ml/min geändert. Nach einer Flussmessung wurden zwei Perfusionsmessungen mittels Spin-Labeling und folgenden Parametern durchgeführt: Q2TIPS-Markierung, Mehrschicht-EPI Datenakquisition, 3 Schichten a 8 mm, Distanz zwischen den Schichten 3 mm, Inversionsbreite 35 mm, Matrixgröße 128x128, Echozeit 29 ms, Repetitionszeit 4 s, 50 Mittelungen, Inversionszeiten  $TI$  800 ms und 1200 ms, Sättigungsbereich 40 mm, Sättigungsdauer 100 ms, Messzeit 2x6 min. Die Schichten wurden folgendermaßen orientiert:

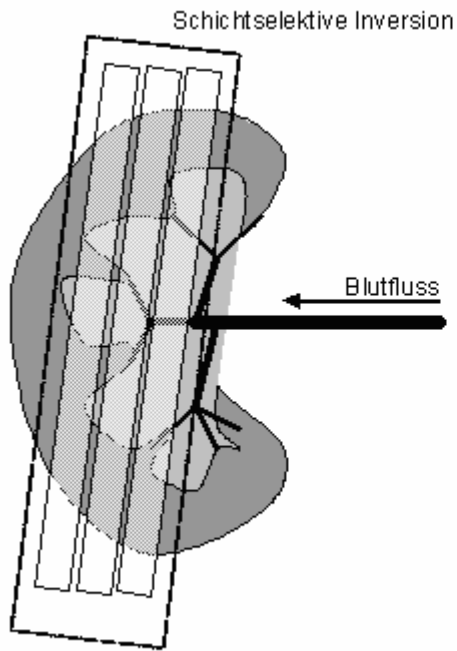


Abbildung 41: Positionierung der Schichten für die Spin-Labeling Perfusion. Die Schichten sind senkrecht zur Orientierung des zuführenden Gefäßes, der Arteria renalis, positioniert. Dadurch ist die minimale Transitzeit gewährleistet.

- Nach der Messung der Perfusionssequenzen wurde erneut der Blutfluss bestimmt, um eine eventuelle Autoregulation zu berücksichtigen. Dabei war meist eine leichte Zunahme des Flusses innerhalb der etwa fünfzehnminütigen Messzeit festzustellen.
- Zusätzlich wurde bei einem Gesamtfluss von etwa 180 ml/min eine dynamische Angiographie zur unabhängigen Bestimmung der arteriellen Transitzeit in die Nierenrinde unter Verwendung der gleichen schichtselektiven Inversion gemessen (siehe Teil 2 der Dissertation).

Die von uns untersuchte Niere hatte ein Gewicht von 149 Gramm. Legt man die Annahme zugrunde, dass die Nierenrinde 70% der Masse ausmacht und 90% des Gesamtflusses erhält [Dee76], so lässt sich die Perfusion der Rinde aus dem Gesamtfluss errechnen:

$$f_{\text{Rinde}} = \frac{f_{\text{Gesamt}} \cdot 90\% \cdot 100\text{g}}{70\% \cdot m_{\text{Niere}}} = f_{\text{Gesamt}} \cdot 0,86 \quad (4.2)$$

Die Untersuchung fand bei 4 verschiedenen Flüssen statt: 105, 175, 260 und 295 ml/min. Zur Bestimmung absoluter Perfusionswerte mittels Spin-Labeling müssen zusätzlich folgende drei Parameter bekannt sein:

### 1. $M_0$ von arteriellem Blut

Es wurde eine EPI-Messung der Niere und eines großen Blutreservoirs ohne Markierungspulse durchgeführt ( $M_0$ -Bilder). Zwischen Blut und Salzwasser betrug darin das Signalverhältnis 0,87, was etwa dem Wasseranteil in Blut (Partitions-Koeffizient  $\lambda=0,87$ ) entspricht. Das Signalverhältnis von Nierenrinde zu Blut betrug 0,75. Dieses gemessene Verhältnis enthält sowohl Unterschiede der Wasseranteile als auch der  $T_2^*$ -Relaxationszeiten. Nimmt man an, dass die  $T_2^*$ -Relaxationszeiten 100 ms für Blut und 50 ms für die Nierenrinde betragen, so ergibt sich für die Nierenrinde ebenfalls ein  $\lambda$  von etwa 0,9. Der für die Kalibrierung benötigte Wert  $M_{0,\text{Blut}}$  kann entweder aus dem  $M_0$ -Wert der Nierenrinde, oder aus dem  $M_0$ -Wert von Salzwasser und Multiplikation mit dem Faktor 0,9 errechnet werden. Zusätzlich muss noch die  $T_2^*$ -Zeit der Nierenrinde bei der Quantifizierung berücksichtigt werden, die einem zusätzlichen Faktor 0,75 entspricht.

### 2. $T_1$ -Relaxationszeit des Gewebes (speziell der Nierenrinde)

Zur Bestimmung der Relaxationszeit der Nierenrinde wurden die Messwerte zu verschiedenen Inversionszeiten nach globaler Inversion und die zugehörigen  $M_0$ -Werte aus den Messungen bei geringstem Fluss bestimmt.

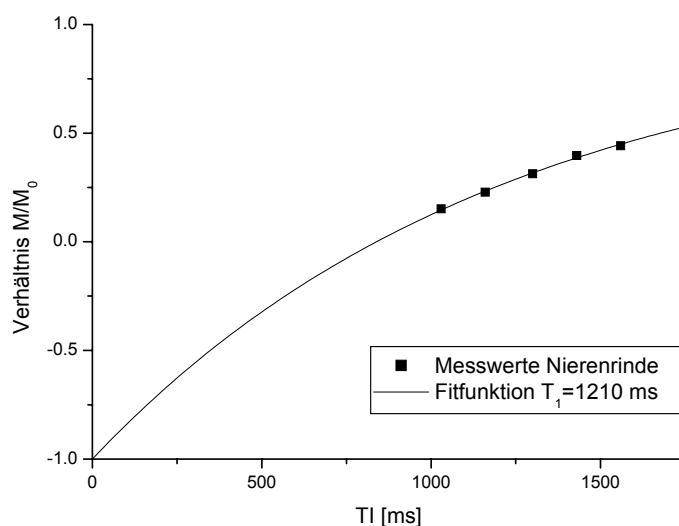


Abbildung 42: Relaxationsmessung der Nierenrinde, die Kurvenanpassung ergab ein  $T_1$  von 1210 ms

An die so gemessenen Werte wurde eine Relaxationskurve angepasst, die beste Anpassung ergab sich für ein  $T_1$  von 1210 ms (Abb. 41). Dieser Wert weicht erheblich vom Literaturwert von 658 ms ab [Bot84].

### 3. $T_1$ -Relaxationszeit von arteriellem Blut

Hier wurde der Wert von 1250 ms angenommen. Eine Messung der Relaxationszeit erfolgte nicht.

Alle zur Quantifizierung nötigen Parameter waren damit direkt aus den gemessenen Bildern der Spin-Labeling Sequenz zu bestimmen.

### Ergebnisse

Abbildung 43 zeigt die Messung der mittleren der drei Schichten bei einer Inversionszeit von 1460 ms.

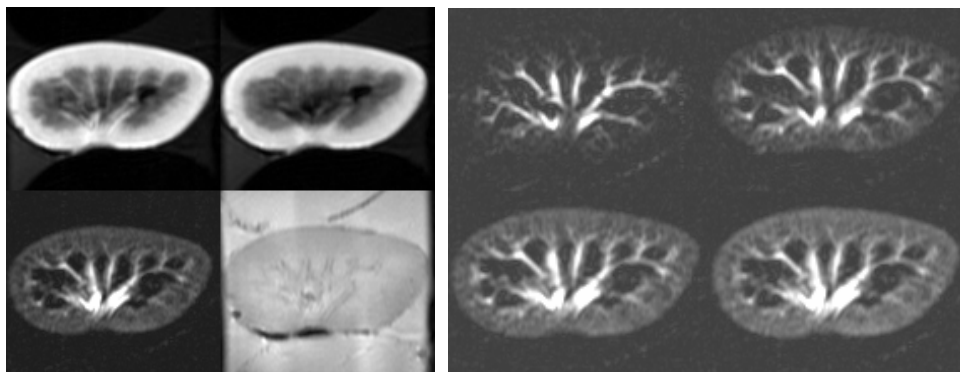


Abbildung 43: Spin-Labeling Messung; links (v.l.o.n.r.u.): schichtselektive Inversion  $TI = 1460$  ms, globale Inversion, perfusionsgewichtetes Differenzbild,  $M_0$ -Bild ohne Inversion bei 295 ml/min Gesamtfluss; rechts: Differenzbilder bei 105, 175, 260, 295 ml/min Gesamtfluss

Alle perfusionsgewichteten Bilder im rechten Teil von Abbildung 43 wurden zum gleichen Zeitpunkt nach der Markierung aufgenommen. Es ist ersichtlich, dass die Transitzeit mit steigendem Fluss abnimmt. Im Differenzbild mit 105 ml/min Gesamtfluss sind nur die Arterien gefüllt, das Gewebe in der Nierenrinde zeigt nur ein schwaches Differenzsignal. Für größere Flussraten hat das Blut die Rinde zum Zeitpunkt der Bildgebung erreicht. Die drei gemessenen Schichten enthielten unterschiedliche Anteile an Nierenrinde, in Abbildung 44 sind die zur Auswertung benutzten Regionen (Regions of interest - ROI) gezeigt.

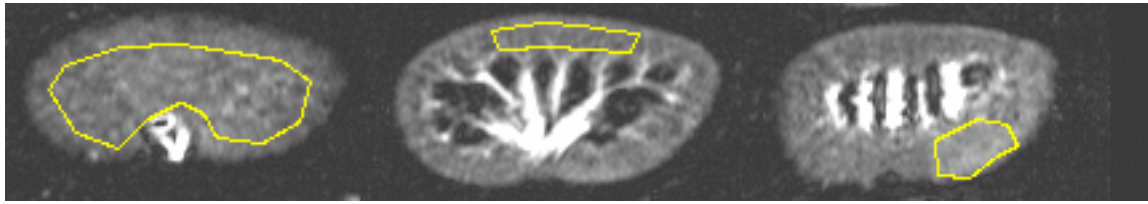


Abbildung 44: Regionen, in denen die durchschnittliche Differenz  $\Delta M$  und Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  gemessen wurde. (von links: Schicht 1,2,3)

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten Messergebnisse.

Tabelle 5: Messergebnisse der isolierten Schweineniere

Gesamtfluss Niere [ml/min]	$\Delta M$	$M_0$ Nierenrinde	$\Delta M/M_0$	$\Delta M$	$M_0$ Nierenrinde	$\Delta M/M_0$
Schicht 1	TI=900ms			TI=1300ms		
105	5,5	1273	4,32E-03	6,0	1284	4,68E-03
175	15,3	1315	1,16E-02	19,4	1324	1,47E-02
260	28,1	1346	2,08E-02	32,5	1346	2,42E-02
295	34,3	1360	2,52E-02	40,2	1359	2,96E-02
Schicht 2	TI=1026ms			TI=1426ms		
105	3,4	1254	2,73E-03	4,3	1252	3,44E-03
175	13,1	1376	9,52E-03	17,3	1379	1,25E-02
260	26,2	1400	1,87E-02	28,9	1405	2,06E-02
295	30,4	1407	2,16E-02	34,7	1403	2,47E-02
Schicht 3	TI=1152ms			TI=1552ms		
105	7,0	1322	5,31E-03	12,4	1344	9,22E-03
175	14,4	1337	1,08E-02	17,0	1354	1,26E-02
260	30,5	1385	2,20E-02	34,4	1371	2,51E-02
295	40,1	1410	2,84E-02	46,6	1406	3,32E-02

Da die drei Schichten bei der Messung sequenziell aufgenommen werden, ergeben sich verschiedene Inversionszeiten, die bei der Quantifizierung berücksichtigt werden müssen. Der Kalibrierungsfaktor  $M_{0,\text{Blut}}$  wurde wie bereits beschrieben aus dem gemessenen  $M_0$ -Wert der Nierenrinde bestimmt. Dies hat den Vorteil, dass zur Bestimmung die gleiche Region wie zur Perfusionsmessung verwendet werden kann. Damit ist diese Bestimmung unabhängig von der lokalen Spulenempfindlichkeit und von Suszeptibilitätseffekten. Anhand dieser Messwerte wurde die Perfusion quantifiziert. Die Ergebnisse der Quantifizierung zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Berechnete Perfusionswerte und Transitzeiten. Neben dem zu erwartenden Fluss in der Nierenrinde (Spalte 2) sind die Ergebnisse der Blutflussquantifizierung bei berechneter und geschätzter Transitzeit  $\Delta t$  aufgeführt (Spalte 3 bzw. 5).

Gesamtfluss Niere [ml/min]	theo. Fluss Nierenrinde [ml/100g*min]	Fluss f [ml/100g*min]	Transitzeit $\Delta t$ [s]	Fluss $f_k$ [ml/100g*min]	bei geschätzter Transitzeit
Schicht 1					
105	90	34	0,10	75	0,76
175	151	137	0,37	151	0,46
260	224	202	0,25	214	0,31
295	254	254	0,27	254	0,27
Schicht 2					
105	90	35	0,49	79	1,01
175	151	136	0,54	147	0,61
260	224	174	0,28	196	0,41
295	254	226	0,36	226	0,36
Schicht 3					
105	90	143	0,87	1240	1,47
175	151	129	0,51	200	0,88
260	224	253	0,48	283	0,60
295	254	351	0,52	351	0,52

Die Quantifizierung wurde auf zwei Arten durchgeführt:

- Methode 1 (Zweipunktmethode): Aus zwei Messungen der gleichen Schicht bei unterschiedlicher Inversionszeit lassen sich sowohl die Transitzeit des markierten Blutes in die Schicht, als auch der Blutfluss berechnen. In Tabelle 6 sind diese Werte in den Spalten 3 und 4 zu sehen. Diese Bestimmung der Parameter ist speziell bei kleinen Blutflüssen recht ungenau, da die Transitzeit steigt und das Differenzsignal kleiner wird. Das Rauschen bleibt konstant – die Fehler bei der Parameterbestimmung steigen stark an. Zu erwarten wäre ein stetiger Anstieg der Transitzeit je kleiner der Blutfluss ist, der aber in den berechneten Transitzeiten nicht zu erkennen ist.
- Methode 2: Aus diesem Grund wurde eine zweite Berechnung der Perfusion durchgeführt, bei der die Transitzeit der entsprechenden Schicht geschätzt wurde. Dabei wurde angenommen, dass die Berechnung der Transitzeit nach Methode 1 für den höchsten Fluss von 295 ml/min korrekt ist. Für die anderen Blutflüsse wurde die Transitzeit im Verhältnis der Blutflüsse verlängert:  $\Delta t(f) = \Delta t(295 \text{ ml/min}) \cdot \frac{295 \text{ ml/min}}{f}$  (3.2). Daraus ergeben



sich die in Spalte 6 dargestellten Transitzeiten. Bei bekannter Transitzeit genügt die Messung des Differenzsignals zu einem Zeitpunkt TI nach der Markierung zur Berechnung der Perfusion. Zur Auswertung wurde das gemessene Differenzsignal bei größerem TI benutzt, da diese Messung das bessere Signal-Rausch-Verhältnis besitzt. Die so berechneten Perfusionswerte sind in Spalte 5 aufgeführt. Die Plausibilität der so berechneten Transitzeit wurde in einem zweiten Experiment überprüft. Dazu wurde die dynamische Spin-Labeling Angiographie verwendet, mit der sich der zweite Teil der Dissertation beschäftigt. Damit lässt sich die genaue Ankunftszeit des markierten Blutes messen. Das Ergebnis der Messung ist in Abbildung 45 zu sehen.

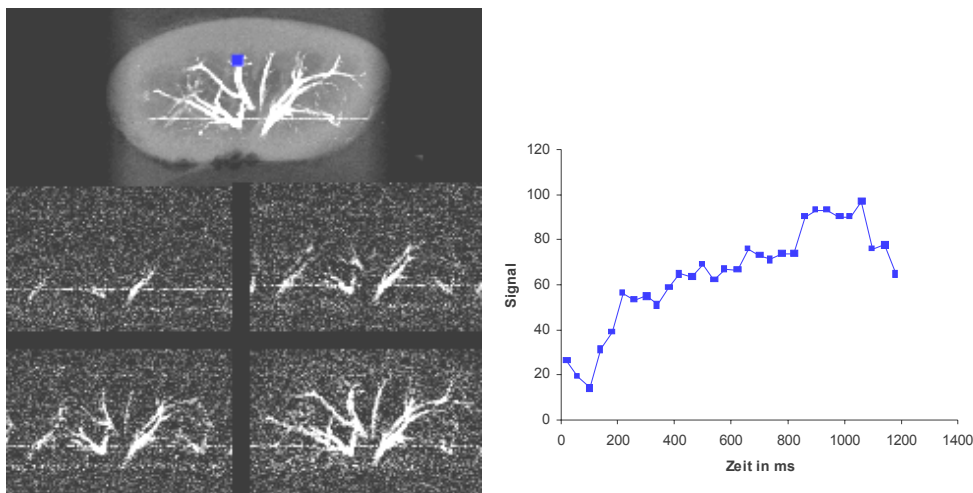


Abbildung 45: Dynamische Angiographie der Nierenarterien mittels Spin-Labeling. Es wurde der gleiche Markierungsbereich wie bei der Perfusionsmessung benutzt. Nach der Markierung erfolgt die Bildaufnahme mehrfach im Abstand von 40 ms. Dadurch wird das Einfließen des markierten Blutes in die Nierenarterien sichtbar. Im linken Teil der Abbildung sind eine Übersichtsaufnahme und darunter 4 Phasen der dynamischen Angiographie abgebildet. Rechts ist das Signal in der blau markierten Region der Arterie dargestellt, kurz bevor das Blut die Nierenrinde erreicht. Die Ankunftszeit beträgt hier etwa 0,25 s bei einem Gesamtfluss von ca. 255 ml/min.

Die Ankunftszeit in der proximalen Arterie beträgt ca. 0,25 s. Von dort muss das Blut noch in das Kapillarbett der Nierenrinde weiterfließen, so dass die für diese Schicht und diesen Fluss geschätzte Transitzeit von 0,41 s plausibel erscheint.

In der nächsten Abbildung sind die Ergebnisse der absoluten Blutflussbestimmung und deren Linearität graphisch dargestellt.

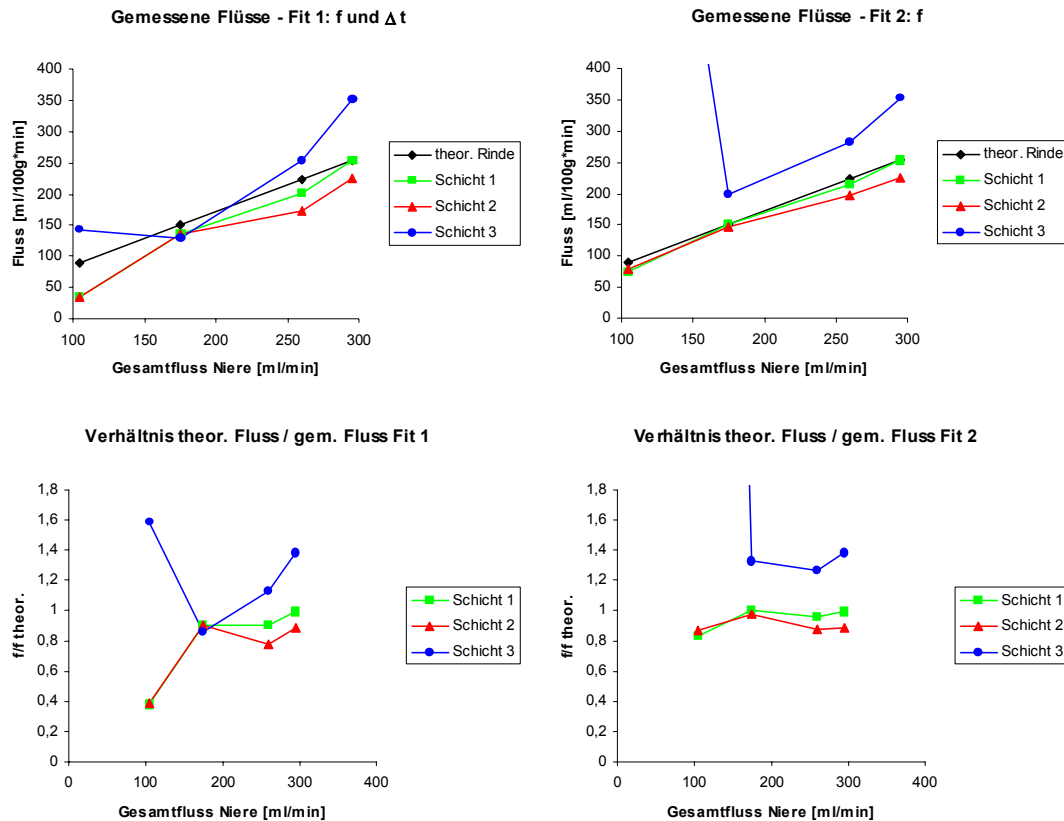


Abbildung 46: Ergebnisse der Flussquantifizierung nach Methode 1 und 2 zur Perfusionsbestimmung. Oben: Absolutwerte des Blutflusses in den drei ROIs der Nierenrinde, Unten: Verhältnis des absoluten Flusses zum erwarteten Wert. In Schicht 3 liefert die Auswertungsmethode 2 bei niedrigstem Fluss einen unrealistischen Wert von 1240 ml/100g\*min. Der offensichtlich große Fehler rührt daher, dass die geschätzte Transitzeit von 1,47 s fast ebenso groß wie die Inversionszeit von 1,55 s ist.

Die nach Methode 2 bestimmten Flüsse zeigen bis auf einen Ausreißer vor allem bei kleinen Blutflüssen die bessere Linearität. Als Maß für die Linearität wurde die Standardabweichung des Verhältnisses aller quantifizierten Blutflusswerte zu den jeweils erwarteten Perfusionswerten bestimmt. Für die Schichten 1 und 2 beträgt sie 25 bis 30 Prozent nach Methode 1 und 5 bis 8 Prozent nach Methode 2. Das über alle drei Schichten und jeweils 4 Flüsse gemittelte Verhältnis der Absolutwerte des Blutflusses zum theoretisch erwarteten Wert beträgt 92,5% nach Methode 1, bzw. 103,5 % nach Methode 2 (ohne Ausreißer). Da der erwartete Wert auch nur eine Schätzung war, muss diese Übereinstimmung als außerordentlich gut angesehen werden.

Festzustellen ist, dass mittels Spin-Labeling zuverlässig absolute Werte des lokalen Blutflusses gemessen werden können. Auch die Linearität ist gut. Bei niedrigen Flüssen unter 150 ml/100g\*min, wie sie im Gehirn auftreten, steigt der Messfehler erwartungsgemäß an. Bei 90ml/100g\*min beträgt der Fehler schon etwa 10-20%, bei noch kleineren Flüssen entsprechend mehr.

Ein interessantes Ergebnis erbrachte auch die Untersuchung der Niere während des ersten Experimentaltermins, der nur zum Test des experimentellen Aufbaus dienen sollte. Bei der Präparation des Organs trat eine Embolie innerhalb der Niere auf, die einen Teil der Blutversorgung blockierte. Abbildung 47 zeigt die Bilder der Messung, bei denen der Perfusionsdefekt sehr gut zu erkennen ist.

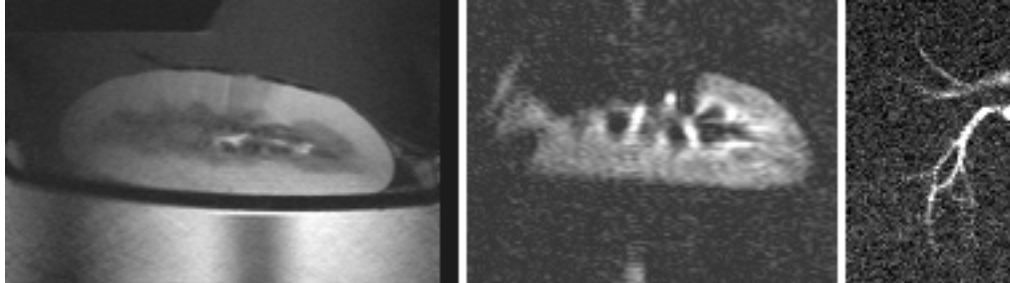


Abbildung 47: Nierenembolie. Links ein T1-gewichtetes sagittales Bild (MP-RAGE). Im sagittalen perfusionsgewichteten Bild in der Mitte zeigen sich ausgeprägte Perfusionsdefekte. Die Angiographie in koronarer Schichtführung zeigt den verminderten Fluss im oberen Arterien-segment.

### 3.2 Mikrovaskuläre Perfusionsmessung bei Hirntumoren

Ziel dieser Studie, die von Juli 2000 bis November 2001 an der Charité in Berlin-Mitte durchgeführt wurde, war es, die Perfusion von Hirntumoren quantitativ mittels Spin-Labeling zu messen. Als Vergleichsmethode sollte die kontrastmittelbasierte First-Pass-Bolus-Methode dienen, die allerdings keine quantitativen Werte sondern nur Verhältniszahlen der Perfusion liefert. Als Goldstandard zur Bestimmung der Art des Tumors und dessen Malignitätsgrades sollte die histopathologische Untersuchung des biopsierten oder resezierten Tumorgewebes dienen. Folgende Fragen sollten geklärt werden:

1. Welche Vor- und Nachteile haben die einzelnen Methoden zur Perfusionsmessung bei Hirntumoren?
2. Lassen sich anhand der Perfusion Aussagen über den Tumorgrad und die Malignität treffen? Welchen Vorteil bietet dabei die Quantifizierung des Tumorblutflusses?
3. Wird mittels Spin-Labeling tatsächlich die mikrovaskuläre Tumorperfusion auf Kapillarniveau gemessen, die ein Maß für die Versorgung und die Vitalität des Tumorgewebes ist?
4. Wie ändert sich die Tumorperfusion im Laufe einer Behandlung?

#### 3.2.1 Material und Methoden

##### 3.2.1.1 Patienten

Es wurden 29 Patienten mit Gliomen untersucht, von denen 19 unbehandelt waren. 7 Patienten mit Metastasen wurde in die Studie aufgenommen, wobei 5 dieser Metastasen noch ohne Behandlung waren. 12 der 29 Gliompatienten hatten ein niedriggradiges Gliom (Grad I und II), unter diesen waren 1 pleomorphes Xanthoastrozytom, 1 pilozytisches Astrozytom und 2 Gangliogliome. Die restlichen 17 Gliome waren hochgradige Läsionen (Grad III und IV), wobei 7 Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und 10 mit Glioblastomen untersucht wurden. Alle Tumoren waren nach der revidierten WHO-Hirntumorklassifikation [Kle93] klassifiziert worden. Die Gewebeentnahme war entweder durch eine stereotaktische Biopsie erfolgt (11 Patienten), sonst erfolgte die histologische Sicherung der Tumoren erst im Rahmen der operativen Tumorresektion. 10 der Patienten hatten zum Zeitpunkt der Bildgebung eine Therapie erfahren, wobei sich bei diesen Patienten nach kernspintomographischen Kriterien in der konventionellen MR-Bildgebung eindeutig ein Rest- bzw. ein Rezidivtumor zeigte. Zwei dieser Gliome wurden bestrahlt, die übrigen 8 operiert, wobei in 3 Fällen zusätzlich eine Chemotherapie und in 4 Fällen eine Bestrahlung hinzukam.

### 3.2.1.2 Vorbereitung, Sequenzen und Parameter

Alle Messungen wurden auf einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Kernspintomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen) durchgeführt. Bei allen Messungen wurde die Standard-Kopfspule benutzt, die eine Sende- und Empfangsspule ist.

#### *Vorbereitung des Kontrastmittel-Injektors*

Im Verlauf der Untersuchung bekamen die Patienten eine Kontrastmitteldosis von 0,3 mmol Gd-DTPA pro Kilogramm Körpergewicht in 2 Injektionen verabreicht. Die entsprechende Menge Kontrastmittel (Magnevist, Schering, Berlin) und etwa 50 ml physiologische Kochsalzlösung wurden in den Injektor aufgezogen. Anschließend wurden die Verbindungsschläuche entlüftet und der Injektionsschlauch an einen venösen Zugang in der Armbeuge oder seltener der Hand angeschlossen. Es wurden Braunülen mit größtmöglichem Lumen verwendet (rosa oder blau), der Zugang wurde auf Durchgang überprüft. Das Lumen der Braunüle und die Qualität des venösen Gefäßes limitieren die maximale Injektionsrate für die First-Pass-Bolus Messung.

#### *Lagerung der Patienten*

Die Patienten wurden so gelagert, dass nur ein Minimum an Kopfbewegung möglich war. Dazu wurde in die Kopfspule zusätzlich ein Vakuumkissen gelegt, das nach der Positionierung luftleer gepumpt wurde. Das Kissen stabilisiert die Kopfposition sehr gut über den langen Zeitraum der Messung von etwa einer dreiviertel Stunde. Die Anpassung an die individuelle Kopfform ist komfortabel für den Patienten. Bei der Positionierung wurde darauf geachtet, dass der Kopf des Patienten so weit wie möglich in die Kopfspule hineinragt. Dies ist sehr wichtig für die Spin-Labeling Messung, da nur das Blut innerhalb der Spule markiert werden kann. Alle Patienten bekamen auf Wunsch eine Knierolle sowie eine Decke, um die Untersuchung so angenehm wie möglich zu machen.

#### *Anatomische Sequenzen*

Vor der Kontrastmittelgabe wurden eine transversale Doppelecho-Sequenz (Protonen- bzw.  $T_2$ -gewichtet – PD/ $T_2$ ) und eine  $T_1$ -gewichtete Spin-Echo-Sequenz gemessen. Nach Kontrastmittelgabe wurde die transversale  $T_1$ -Sequenz mit identischer Schichtpositionierung wiederholt. Meist wurden zusätzlich Bilder in koronarer und sagittaler Orientierung aufgenommen, um die Anreicherung des Kontrastmittels bei gestörter Blut-Hirn-Schranke exakt darzustellen. Wenn der Patient anschließend bestrahlt werden sollte, kam anstelle der 3 Sequenzen eine  $T_1$ -gewichtete 3D-Gradienten-Echo Sequenz zum Einsatz (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo – MP-RAGE). Dieser 3D-Datensatz mit einer hohen isotropen Auflösung von 1mm diente zur Bestrahlungsplanung. Aus den Daten wurden Schnittbilder in verschiedenen

Orientierungen zur radiologischen Diagnostik rekonstruiert, wobei für die transversalen Bilder dieselben Schichtpositionen wie bei der T<sub>1</sub>-Messung vor KM-Gabe gewählt wurden. Die verwendeten anatomischen Sequenzen hatten folgende Parameter:

Tabelle 7: Parameter der anatomischen MR-Sequenzen

Parameter	Doppelecho PD-, T2-Sequenz	T1-Spin-Echo-Sequenz	T1-MP-RAGE (Turbo-FLASH Gradienten-Echo)
Schichtzahl	21	21	180
Schichtdicke	5 mm	5mm	Eff. 1mm
3D-Blockdicke	-	-	180 mm
3D-Partitionen	-	-	180 + 20% Overs.
Schichtdistanz	0,5 mm	0,5 mm	0 mm
Echozeit TE	22 / 90 ms	14 ms	4 ms
Repetitionszeit TR	3800 ms	735 ms	11,4 ms
Anregungswinkel	90°	70°	15°
Field-of-View FOV	230 mm	230 mm	250 mm
Matrixgröße	256x256	256x256	256x256
Messzeit	3 min 30s	3min 20s	10 min 30 s

### Spin-Labeling-Sequenz

Es wurde die optimierte Q2TIPS-Sequenz benutzt, die auch schon bei der Messung der isolierten Schweineniere verwendet wurde. Da das Signal-Rausch-Verhältnis eine Schichtdicke von 5 mm wie in den anatomischen Messungen nicht erlaubt, wurden die Parameter so gewählt, dass die Spin-Labeling Messung mit jeder zweiten Schicht der anatomischen Datensätze übereinstimmte.

Tabelle 8: Parameter der Spin-Labeling Sequenz

Schichtzahl	3	Inversionszeit TI	1300 ms, 1426 ms, 1552 ms
Schichtdicken	8 mm Schicht 35 mm Inversion 40 mm Sättigung	Anregungswinkel	90°
Schichtdistanz	3 mm	Inversionswinkel hyperb. Sekans	2800°
Echozeit TE	29 ms	FOV	230 mm
Repetitionszeit TR	3700 ms	Matrix	128x128 interpoliert auf 256x256
Boluslänge	1200 ms	Messzeit	6 min 10 s für 50 Akquisitionen

*First-Pass-Bolus-Sequenz*

Für die Messung der Kontrastmitteldynamik wurde eine Doppelecho-EPI Sequenz programmiert. Abbildung 48 zeigt das Sequenzschema.

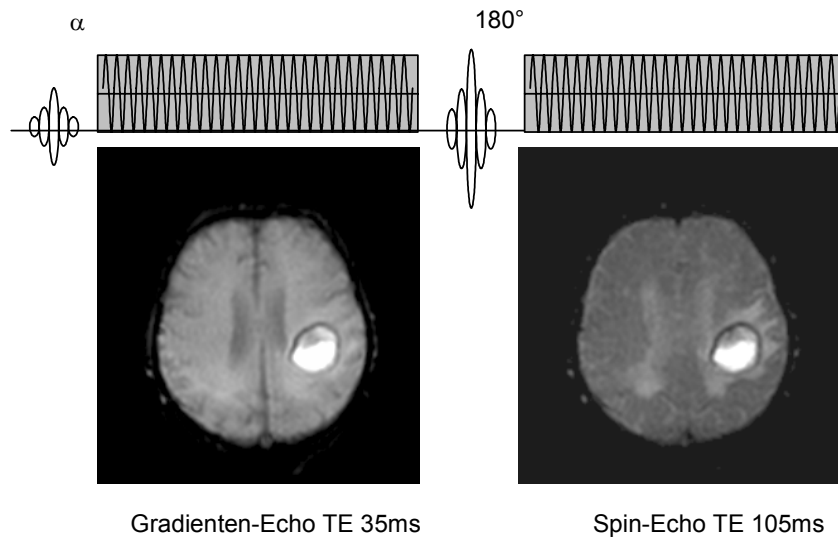


Abbildung 48: Doppelecho-EPI Sequenz. Nach einer Schichtanregung wird zunächst ein Gradienten-Echo-EPI-Bild aufgenommen. Anschließend wird die Magnetisierung durch einen schichtselektiven  $180^\circ$ -Puls refokussiert, es wird ein Spin-Echo erzeugt. Das danach aufgenommene Spin-Echo-EPI-Bild weist einen deutlich unterschiedlichen Kontrast auf.

Wie schon in der Einleitung dargestellt, war der Grund für die Messung mit der Doppelecho-Sequenz die unterschiedliche Sensitivität der Spin-Echo- und Gradienten-Echo-Messung für Blutgefäße verschiedener Größe. Um die Echozeit des Spin-Echo-Bildes nicht zu groß werden zu lassen, wurde die schnellste EPI-Sequenz mit einer Bandbreite von 2080 Hertz pro Pixel benutzt, zusätzlich wurde die Zahl der pro Bild gemessenen Zeilen auf 80 begrenzt.

Die Sequenz hatte folgende Parameter:

Tabelle 9: Parameter der Doppelecho-EPI Sequenz zur First-Pass-Bolus Messung

Schichtzahl	3 bis 4	Anregungs- winkel	$90^\circ$
Schichtdicken	8 mm Schicht	FOV	350 mm
Schichtdistanz	3 mm	Matrix	80x128 interpoliert auf 256x256
Echozeiten TE	35 ms Gradienten-Echo 105 ms Spin-Echo	Messzeit	80 s für 80 Messungen
Repetitions- zeit TR	1000 ms		

### 3.2.1.3 Untersuchungsprotokoll

Als erstes wurde ein so genannter „Scout“, eine schnelle Übersichtsaufnahme in sagittaler, koronarer und transversaler Schichtführung innerhalb einer Messzeit von 15 Sekunden aufgenommen. Anschließend erfolgte das „Shimmen“, die Justage von Magnetfeldkorrekturspulen innerhalb des MR-Geräts zum Ausgleich patientenabhängiger Magnetfeldinhomogenitäten. Im Anschluss daran wurden mit der Doppelecho-Sequenz Protonen- und T<sub>2</sub>-gewichtete Bilder des gesamten Gehirns aufgenommen. 21 Schichten wurden nahezu transversal, parallel zur Unterkante des Balkens orientiert, wie es Abbildung 49 zeigt. Danach erfolgte die Messung der T<sub>1</sub>-gewichteten Spin-Echo-Sequenz mit identischer Schichtführung.



Abbildung 49: Schichtführung der anatomischen PD-, T<sub>2</sub>, T<sub>1</sub>-Bilder.

Auf den T<sub>2</sub>-gewichteten Bildern wurde der Tumor lokalisiert und diejenige Schicht festgelegt, die im Zentrum des Tumors lag. Die Spin-Labeling-Perfusionsmessung wurde so positioniert, dass die mittlere der drei Schichten mit der zentralen Tumorschicht übereinstimmte. Der Abstand zur nächsten Schicht war so gewählt, dass die benachbarte Spin-Labeling-Schicht wieder mit der übernächsten anatomischen Schicht zusammenfiel. Nach dem Ende der Messung wurde kontrolliert, ob durch eine Bewegung des Patienten Subtraktionsfehler entstanden waren. In einem Fall wurde daraufhin die Messung wiederholt.

Danach erfolgte die erste Kontrastmittelgabe, die zur Verringerung der Fehler bei der Bestimmung des Blutvolumens im Fall einer Störung der BHS diente (siehe 2.4.1.1). Es wurden 0,1 mmol Gd-DTPA (entsprechend 0,2 ml Magnevist) pro Kilogramm Körpergewicht und anschließend 20 ml Kochsalzlösung injiziert. Die Flussrate wurde auf 3 ml pro Sekunde eingestellt. Der Zustand des Patienten wurde kontrolliert, um im Fall eines allergischen Schocks schnell eingreifen zu können.

Etwa drei Minuten nach der ersten Kontrastmittelgabe erfolgte die First-Pass-Bolus-Messung. Die Schichten der Doppelecho-EPI Sequenz wurden genau wie bei der Spin-Labeling-Messung positioniert. Gegebenenfalls wurde eine zusätzliche vierte Schicht auf Höhe der mittleren Zerebralarterien positioniert, um die arterielle Eingangsfunktion bestimmen zu können. Die Sequenz



erlaubt die Aufnahme von bis zu sieben Sichten innerhalb des TR von einer Sekunde.

Der Injektor wurde auf einen Kontrastmittelbolus von 0,2 mmol Gd-DTPA/kg und anschließende Injektion von 20 ml Kochsalzlösung bei einer Flussrate von 5ml/s eingestellt. Wenn eine blaue Braunüle für den Zugang verwendet wurde, oder die Vene sehr dünn oder brüchig erschien, wurde die Injektionsrate auf 4ml/s oder darunter herabgesetzt. Die Messung wurde gestartet, nach der fünften der achtzig Messungen erfolgte die Kontrastmittelinjektion.

Als letztes wurden die T1-gewichteten Aufnahmen zur Darstellung der Kontrastmittelanreicherung gemacht. Die gesamte Untersuchung dauerte damit etwa eine dreißig bis vierzig Minuten.

### 3.2.1.4 Datenanalyse

Die einzige Nachverarbeitung, die auf der Konsole des MRT erfolgte, war die Rekonstruktion der T<sub>1</sub>-gewichteten Schnittbilder nach KM-Gabe aus dem 3D-Datensatz, wenn eine MP-RAGE Sequenz gemessen wurde. Danach wurden alle Daten auf eine Unix-PC-Workstation transferiert, die Auswertung erfolgte mittels Programmen, die am Deutschen Krebsforschungszentrum und zum Teil an der Charité selbst entwickelt wurden (VisTo – Visualization Toolkit, M. Günther).

#### Quantifizierung der Spin-Labeling-Messung

Die verwendete Spin-Labeling-Sequenz erzeugt einen markierten Blutbolus mit einer Länge von  $\tau=1200$  ms. Die Messung der 3 Schichten erfolgt zu den Zeitpunkten 1300, 1430 und 1560 ms. Unter der Annahme, dass der gesamte markierte Bolus zur Zeit  $t$  den Voxel erreicht hat, lässt sich der Blutfluss quantifizieren (siehe 2.4.1.2):

$$f = \frac{\Delta M(t)}{2 \cdot M_{0,Blut} \cdot \tau \cdot e^{-\frac{t}{T_{1,Blut}}} \cdot q(t)} \quad (4.3)$$

Wie bereits berechnet, liegt der Faktor  $q(t)$  für graue und weiße Hirnsubstanz und die verwendeten Aufnahmezeiten der Bilder bei circa 0,85. Für die T<sub>1</sub>-Zeit von Blut wurde ein Wert von 1200 ms angenommen.

Der Parameter  $M_{0,Blut}$  muss wie bei der Messung der Niere aus den  $M_0$ -Werten anderer Gewebe berechnet werden, da Voxel mit 100% Blutinhalte in den 8 mm dicken Schichten nicht zu finden sind. Aus diesem Grund wurde der Wert  $M_{0,Blut}$  global für alle Voxel aus dem Mittelwert des  $M_0$ -Bilds einer möglichst großen Region weißer Substanz bestimmt (Abb. 50).

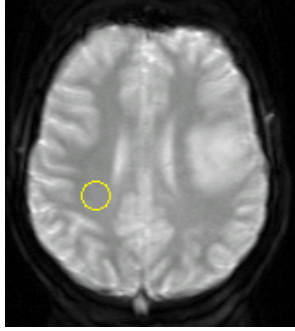


Abbildung 50: Platzierung einer Region in der weißen Hirnsubstanz im  $M_0$ -Bild, aus der anschließend der  $M_0$ -Wert von Blut abgeschätzt wird.

Dabei müssen die unterschiedlichen  $T_2^*$ -Relaxationszeiten und der unterschiedliche Protonengehalt von Blut und weißer Hirnsubstanz (WHS) berücksichtigt werden. Das Verhältnis der Protonendichte von Blut im sagittalen Sinus und WHS wurde in einer hochauflösten PD-gewichteten Sequenz als  $r=1,06$  bestimmt. Die  $T_2^*$ -Relaxationszeiten betragen ungefähr 55 ms für weiße Hirnsubstanz und 100 ms für arterielles Blut. Mit der Echozeit unserer Messung von 29 ms lässt sich dann das Blutsignal aus dem Signal der WHS berechnen:

$$M_{0,Blut} = r \cdot M_{0,WHS} \cdot e^{(1/T_2^*(WHS) - 1/T_2^*(Blut))TE} = 1,34 \cdot M_{0,WHS} \quad (4.4)$$

Die Differenzbilder wurden schließlich nach Formel 4.3 quantifiziert.

#### *Auswertung der First-Pass-Bolus-Messung*

Die Auswertung der dynamischen Kontrastmittelmessung erfolgte weitgehend wie in [Ost96] beschrieben. Wie in Abschnitt 4.2.1 schon erläutert wurde, lässt sich die gemessene Konzentrations-Zeit-Kurve eines jeden Voxels als Faltung der arteriellen Eingangsfunktion (AIF) mit der Residuumsfunktion des Voxels darstellen:

$$C_{Voxel}(t) = \int_0^t f_{Voxel} \cdot C_A(\tau) \cdot R_{Voxel}(t - \tau) d\tau \quad (4.5)$$

Die Konzentrationen werden bei der Messung nur zu diskreten Zeitpunkten im Abstand einer Sekunde gemessen. Geht man davon aus, dass die Konzentrationen und die Residuumsfunktion im Intervall zwischen den Messpunkten jeweils konstant sind, lässt das Integral in (4.5) als Summe schreiben:

$$C_{Voxel}(t_j) = \Delta t \cdot \sum_{i=0}^j f_{Voxel} \cdot C_A(t_i) \cdot R_{Voxel}(t_j - t_i) \quad (4.6)$$

Für jeden Zeitpunkt  $t_j$  der Messung erhält man eine solche Summengleichung. Alle Gleichungen lassen sich übersichtlich in Matrixform schreiben:

$$\begin{pmatrix} C_{Voxel}(t_0) \\ C_{Voxel}(t_1) \\ \vdots \\ C_{Voxel}(t_n) \end{pmatrix} = \Delta t \cdot f_{Voxel} \begin{pmatrix} C_A(t_0) & 0 & \cdots & 0 \\ C_A(t_1) & C_A(t_0) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ C_A(t_n) & C_A(t_{n-1}) & \cdots & C_A(t_0) \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} R(t_0) \\ R(t_1) \\ \vdots \\ R(t_n) \end{pmatrix}$$

bzw.

$$\underline{C_{Voxel}} = \Delta t \cdot f_{Voxel} \cdot \underline{C_A} \cdot \underline{R_{Voxel}} \quad (4.7)$$

Nimmt man an, dass sich die Funktionen  $C(t)$  und  $R(t)$  nicht stückweise konstant, sondern linear zwischen den Messpunkten verhalten, so ist Gleichung 4.7 noch immer gültig, allerdings sind die Elemente der Matrix  $\underline{C_A}$  dann von der Form:

$$C_{Aij} = \begin{cases} \frac{C_A(t_{i-j-1}) + 4 \cdot C_A(t_{i-j}) + C_A(t_{i-j+1})}{6}, & \text{für } 0 \leq j \leq i \\ 0, & \text{sonst} \end{cases} \quad (4.8)$$

Um den Vektor  $f_{Voxel} \cdot \underline{R}$  zu erhalten, muss also eine Matrixgleichung vom Typ  $\underline{A} \cdot \underline{b} = \underline{c}$  gelöst, dass heißt die zu  $\underline{A}$  inverse Matrix  $\underline{A}^{-1}$  berechnet werden. Dies kann streng analytisch geschehen, zum Beispiel mittels der Gaußschen Methode für linearer Gleichungssysteme, die eine exakte Lösung für  $\underline{R}$  ergibt. Leider ist diese Methode nur für „ideale“, dass heißt rauschfreie Messwerte anwendbar. Selbst kleine Variationen der Messwerte führen zu großen Variationen (und Oszillationen) der berechneten Lösung. Daher wurde eine zweckmäßigere Lösungsmethode angewandt – die Singulärwertzerlegung (Singular Value Decomposition – SVD). Eine sehr gute Darstellung der Methode und ihrer Programmierung ist in [Pre92] gegeben. Die Singulärwertzerlegung berechnet aus  $\underline{A}$  drei Matrizen dergestalt, dass gilt:

$$\underline{A}^{-1} = \underline{V} \cdot \underline{W} \cdot \underline{U}^T \quad (4.9)$$

Dabei ist  $\underline{V}$  eine orthogonale Matrix und  $\underline{U}^T$  eine transponierte Orthogonalmatrix. Die Matrix  $\underline{W}$  ist eine Diagonalmatrix, also von der Form:

$$\underline{W} = \begin{pmatrix} w_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & w_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & w_n \end{pmatrix} \quad (4.10)$$

Die Lösung des Gleichungssystems ist dann gegeben durch  $\underline{b} = \underline{A}^{-1} \cdot \underline{c} = \underline{V} \cdot \underline{W} \cdot \underline{U}^T \cdot \underline{c}$ , und

liefert natürlich dieselbe exakte Lösung wie das Gaußsche Verfahren. Der Vorteil der Singulärwertzerlegung liegt darin, dass Gleichungen im System 4.7, die nahezu linear abhängig sind und für die großen Variationen und Oszillationen der Lösung sorgen, zu kleinen korrespondierenden Diagonalelementen von  $\underline{\underline{W}}$  führen. Sie können also erkannt und - mehr noch - behoben werden. Kleine Diagonalelemente unterhalb eines Schwellwerts können auf Null gesetzt werden. Es lässt sich zeigen, dass die so berechnete Lösung des reduzierten Gleichungssystems die kleinste quadratische Abweichung von der Lösung des vollständigen Systems hat. Über den Schwellwert, unterhalb dessen die Diagonalelemente auf Null gesetzt werden, kann die Lösung des Gleichungssystems an die Stärke des Rauschens der Messwerte angepasst werden.

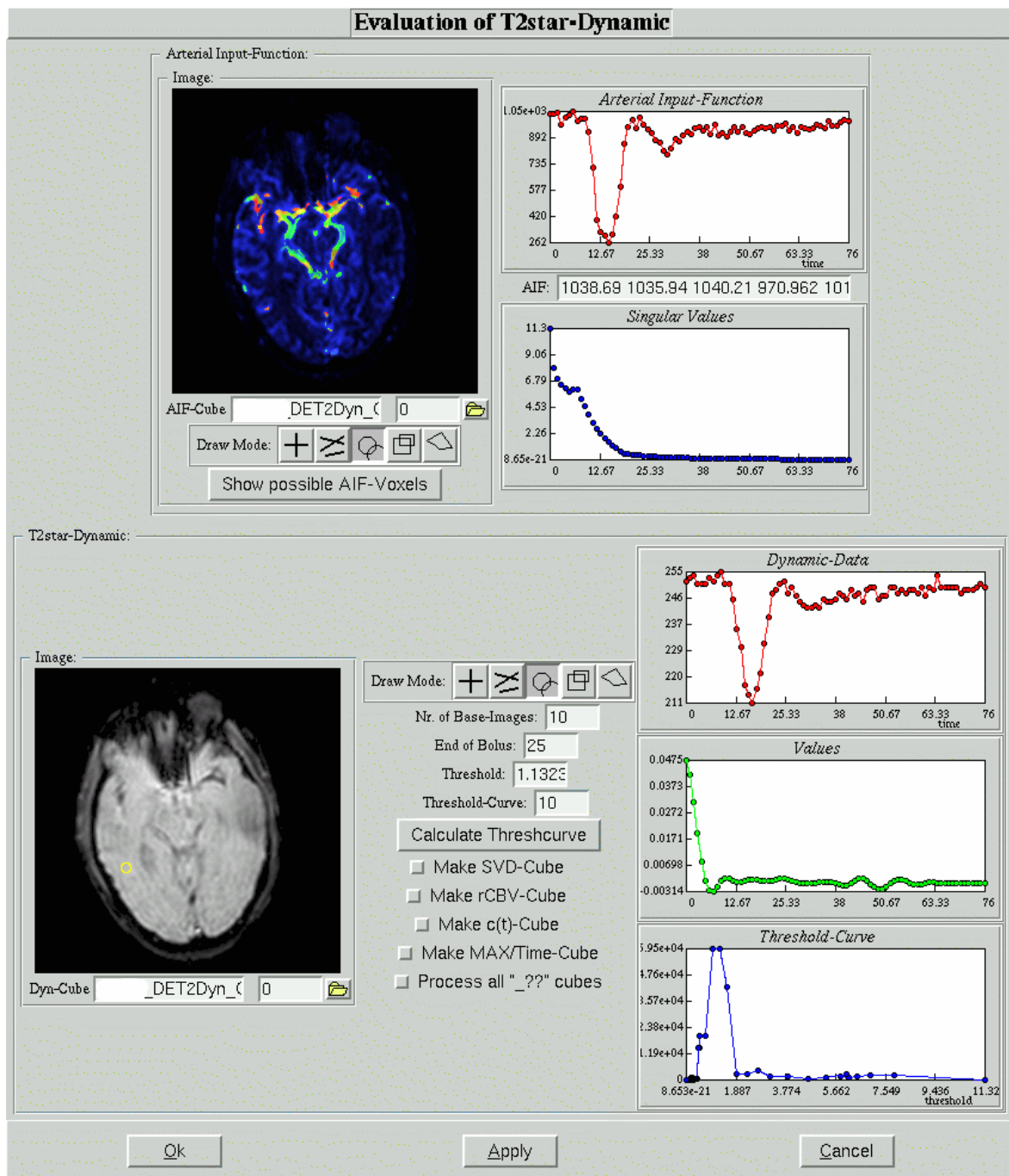


Abbildung 51: Oberfläche des Moduls zur Auswertung der dynamischen Kontrastmittelmessungen. Oberer Teil: Auswahl der arteriellen Eingangsfunktion (AIF). Kandidatenvoxel werden farblich markiert, die Auswahl der AIF-Voxel erfolgt manuell. Daneben: AIF und Diagonalelemente der Singulärwertzerlegung der AIF. Unterer Teil: Signalverlauf in einer Region weißer Hirnsubstanz (rote Kurve), das Ergebnis der Entfaltung (Residuumsfunktion·Fluss) (grün) und die Oszillationsstärke in Abhängigkeit des Schwellwerts (blau).

Die Auswertung der First-Pass-Bolus Messung wurde mittels eigens programmierter Software vorgenommen und lief folgendermaßen ab (vgl. Abb. 51):

1. Vorverarbeitung der Daten. Für jede gemessene Schicht wurde jeweils ein Datensatz der Spin-Echo-Messung und der Gradienten-Echo-Messung erzeugt. Wenn sich der Patient während der Messung bewegt hatte, wurde eine Bewegungskorrektur vorgenommen. Dabei kam das Programm „imreg“ aus dem AFNI-Softwarepaket zum Einsatz [AFNI]. Die ersten drei der 80 Bilder wurden verworfen, da die globalen Magnetisierung zuerst den Gleichgewichtszustand bei wiederholter Anregung erreichen muss. Anhand der Signal-Zeit-Verläufe wurde die früheste Ankunftszeit des Kontrastmittels im Gehirn bestimmt – bis zu dieser Zeit werden alle Bilder zur Berechnung der Signal-Nullkurve (Baseline) gemittelt. Alle weiteren Schritte erfolgten danach jeweils separat einmal für die Gradienten-Echo- und die Spin-Echo-Daten.
2. Umrechnung der Signalkurven in Konzentrations-Zeit-Kurven. Unter der Annahme, dass die Änderung der Relaxationszeit  $T_2$  bzw.  $T_2^*$  proportional zur Konzentration des Kontrastmittels ist, lassen sich die Signaländerungen in relative Konzentrationen umrechnen:

$$\left( \begin{array}{l} S_{0,Voxel} \propto e^{-\frac{TE}{T_2^{(*)}}} \\ S_{Voxel}(t) \propto e^{-\frac{TE}{T_2^{(*)} + R \cdot C_{Voxel}(t)}} \end{array} \right) \Rightarrow C_{Voxel}(t) \propto -\frac{1}{TE} \ln \left( \frac{S_{Voxel}(t)}{S_{0,Voxel}} \right). \quad (4.11)$$

Dabei ist  $S_0$  das Signal des Voxels ohne Kontrastmittel - die Baseline, die als Mittelwert aller Messwerte vor dem Eintreffen des Bolus berechnet wurde.

3. Bestimmung der AIF. Durch einen automatischen Algorithmus, der eine frühe Ankunftszeit, geringe Halbwertsbreite und einen großen maximalen Abfall der Signalkurve berücksichtigt, wurden Kandidatenvoxel für die AIF-Bestimmung markiert (Abb. 51). Dies geschah vorzugsweise in der Schicht, in der die mittleren Zerebralarterien verliefen. Manuell wurde anschließend eine 4 bis 8 Voxel große Region selektiert, deren Signal-Zeit-Verlauf als arterielle Eingangsfunktion benutzt wurde. Nach Gleichung 4.8 wurde daraus die zu invertierende Matrix berechnet, und die Singulärwertzerlegung durchgeführt.
4. Bestimmung des optimalen Schwellwerts zur Matrixinversion mittels SVD. Standardmäßig wurde ein Schwellwert von 10% des maximalen Diagonalelements gewählt. In verschiedenen ROIs konnte die mit diesem Schwellwert entfaltete Residuumsfunktion auf Oszillationen überprüft, und der Schwellwert gegebenenfalls angepasst werden. Zusätzlich war eine automatische Routine zur Bestimmung der Oszillationsstärke bei verschiedenen Schwellwerten implementiert.
5. Entfaltung der Datensätze. Alle Schichten des Datensatzes wurden mit derselben AIF und demselben Schwellwert entfaltet. Für jeden Voxel jeder Schicht wurde die zu  $f_{Voxel} \cdot R_{Voxel}(t)$  proportionale Funktion durch Entfaltung berechnet. Da das Maximum der Residuumsfunktion immer 1 ist, entspricht der Maximalwert der entfalteten Funktion dem relativen Blutfluss rCBF des Voxels.

6. Berechnung der übrigen funktionellen Parameter. Innerhalb der gleichen Programmroutine wurde das relative Blutvolumen  $rCBV$  eines Voxels durch trianguläre numerische Integration der relativen Konzentrations-Zeit-Kurve jedes Voxels berechnet. Das Verhältnis von  $rCBV/rCBF$  ergibt die relative mittlere Transitzeit  $rMTT$ . Alle so erzeugten funktionellen Parameterbilder wurden separat abgespeichert.

#### *Warum sind die berechneten CBF- und CBV-Werte nicht absolut quantifizierbar?*

Gleichung 4.11 scheint bei bekannter Relaxivität  $R$  des Kontrastmittels die Umrechnung in absolute Konzentrationen zu erlauben. Der lineare Zusammenhang zwischen der Änderung der Relaxationsrate und der Kontrastmittelkonzentration gilt im Gewebe, nicht jedoch in den Arterien selbst. Diese haben schon aufgrund der Flusseffekte ein vergleichsweise niedriges Signal in den EPI-Bildern, der weitere Signalabfall ist nicht mehr proportional zur Konzentration. Daher müssen zur Bestimmung der AIF Voxel verwendet werden, die an eine Arterie angrenzen, nicht jedoch die Voxel innerhalb der Arterien selbst. Die dort gemessene Änderung der Relaxationsrate ist proportional zur Kontrastmittelkonzentration in der Arterie, lässt sich aber nicht in absolute Werte umrechnen. Die Residuumsfunktionen sind relativ zur AIF – und damit auch nicht absolut. Aus den gleichen Gründen ist auch die Bestimmung des Referenzwertes für das Blutvolumen, eines zu 100% mit Blut gefüllten Voxels, unmöglich.

#### *Auswertung der Perfusionsmessungen*

Abbildung 52 zeigt die Regionen, in denen die durchschnittlichen Werte des absoluten Blutflusses (Spin-Labeling), sowie des relativen Blutflusses und Blutvolumens der Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Messung bestimmt wurden. Da die dynamische Kontrastmittelmessung nur relative Werte ergibt, muss stets das Verhältnis zu einer Referenzregion angegeben werden, um Patienten untereinander vergleichen zu können. Vor der Studie war nicht bekannt, welche Region dafür am besten geeignet ist. Deshalb wurde die Perfusion von vier Referenzregionen bestimmt: graue und weiße Hirnsubstanz, die kontralaterale Tumorregion sowie die nicht erkrankte Hirnhemisphäre. Ausgeschlossen wurden dabei der Sinus sagittales und transversus sowie die Tumorregion, wenn der Tumor in beiden Hirnhälften lokalisiert war.

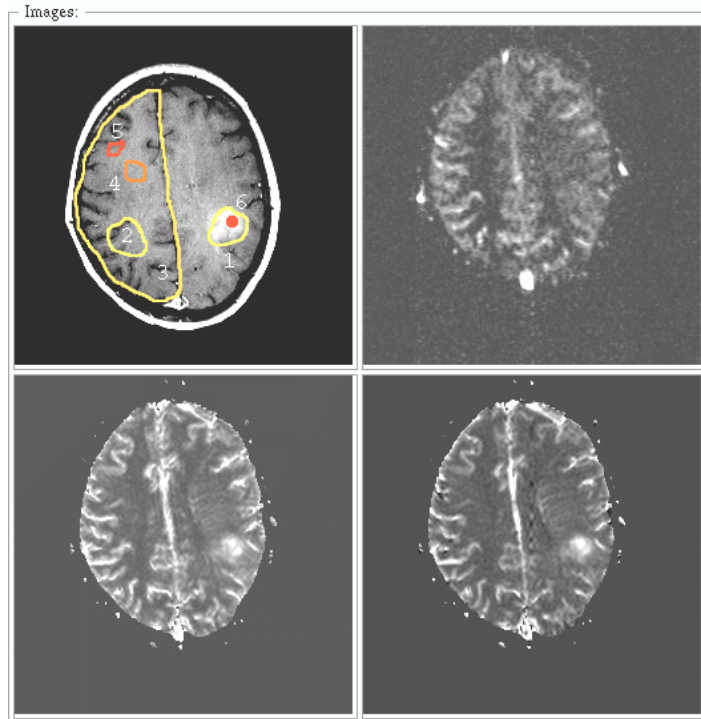


Abbildung 52: Regionen zur Auswertung der Perfusionsmessung. Von links oben:  $T_1$ -Bild nach KM-Gabe, Parameterbilder: Spin Labeling CBF, GE-DSC rCBF, SE-DSC rCBF. Im  $T_1$ -Bild nach Kontrastmittelgabe wurden die ROIs definiert. (1) Tumor, (2) kontralaterale Tumorregion, (3) gesunde Hirnhemisphäre, (4) weiße Hirnsubstanz, (5) graue Hirnsubstanz, (6) Region der subjektiv maximalen Perfusion innerhalb des Tumors.

Als Tumorregion wurde bei gestörter Blut-Hirn-Schranke die äußere Grenze der Kontrastmittelanreicherung definiert. Bei nicht anreichernden Tumoren musste die Tumorgrenze anhand der PD/T2- und T1-Aufnahmen nach Augenschein festgelegt werden. Zur Bestimmung der maximalen Perfusion innerhalb des Tumors wurde eine 17 Voxel große kreisrunde Region platziert, die in den perfusionsgewichteten Bildern die höchste Intensität hatte.

### Statistik

Der Goldstandard für die Einteilung der Tumoren in statistisch auswertbare Gruppen war die histopathologische Diagnose des Tumorgewebes, das durch eine Biopsie oder im Rahmen der Tumorresektion gewonnen wurde. Berücksichtigt wurden die Art des Tumors, die Gradierung und die Vorbehandlung. Unterschieden wurden:

- Gliome von Metastasen
- Innerhalb der Gliome: niedriggradige (Grad I und II) von hochgradigen Gliomen (Grad III und IV)
- Unbehandelte von behandelten Tumoren (Gliome und Metastasen)



Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet. In die Auswertung wurden folgende Daten einbezogen:

- Tumorklassifikation: niedriggradiges un-/behandeltes, hochgradiges un-/behandeltes Gliom, un-/behandelte Metastase (insgesamt 6 Gruppen)
- Geschlecht und Alter des Patienten
- absolut quantifizierte Werte des Spin-Labeling CBF:
  - Blutfluss im Tumor
  - maximaler Blutfluss im Tumor
  - Blutfluss im Gehirn
  - Blutfluss in weißer und grauer Hirnsubstanz
- Perfusionsverhältnisse von Spin-Labeling CBF, Gradienten-Echo rCBF und rCBV, Spin-Echo rCBF und rCBV:
  - Verh. Tumor / Gehirn
  - Verh. Tumor / kontralaterale Seite
  - Verh. Tumor / graue Hirnsubstanz
  - Verh. Tumor / weiße Hirnsubstanz
  - Verh. maximale Tumorregion / Gehirn
  - Verh. maximale Tumorregion / kontralaterale Seite

Mittels des nichtparametrischen Mann-Whitney-Tests wurden die Messwerte von jeweils zwei Patientengruppen, zum Beispiel unbehandelte niedriggradige und hochgradige Gliome, auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Dabei wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,005$  als signifikant angesehen.

### *Korrelationsanalyse*

Die Methoden zur Blutflussmessung sollten untereinander verglichen werden. Dazu wurden Streudiagramme erzeugt, in denen von zwei Messverfahren die Messwerte gegeneinander aufgetragen wurden. Dies wurde zum einen für sämtliche Voxel einer Schicht eines einzelnen Patienten durchgeführt, zum anderen wurden die Messwerte der Tumorregionen aller Patienten verglichen. Da ein linearer Zusammenhang zu vermuten war, wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Zusätzlich wurden die Histogramme der einzelnen Schichten qualitativ miteinander verglichen.

### 3.2.2 Ergebnisse

#### 3.2.2.1 Darstellung von Hirntumoren in der Perfusionsbildgebung

In den folgenden Abbildungen sind einige typische Perfusionsbilder der einzelnen Tumorentitäten dargestellt. Dabei sind zusätzlich die konventionellen anatomischen MR-Bilder vor und nach Kontrastmittelgabe gezeigt. Die Abbildungen machen deutlich, dass sich Gliome unterschiedlichen Malignitätsgrades in der konventionellen Bildgebung sehr ähnlich darstellen können, in den Perfusionsbildern treten dagegen deutliche Unterschiede zu Tage.

##### *Gliome - WHO Grad I*

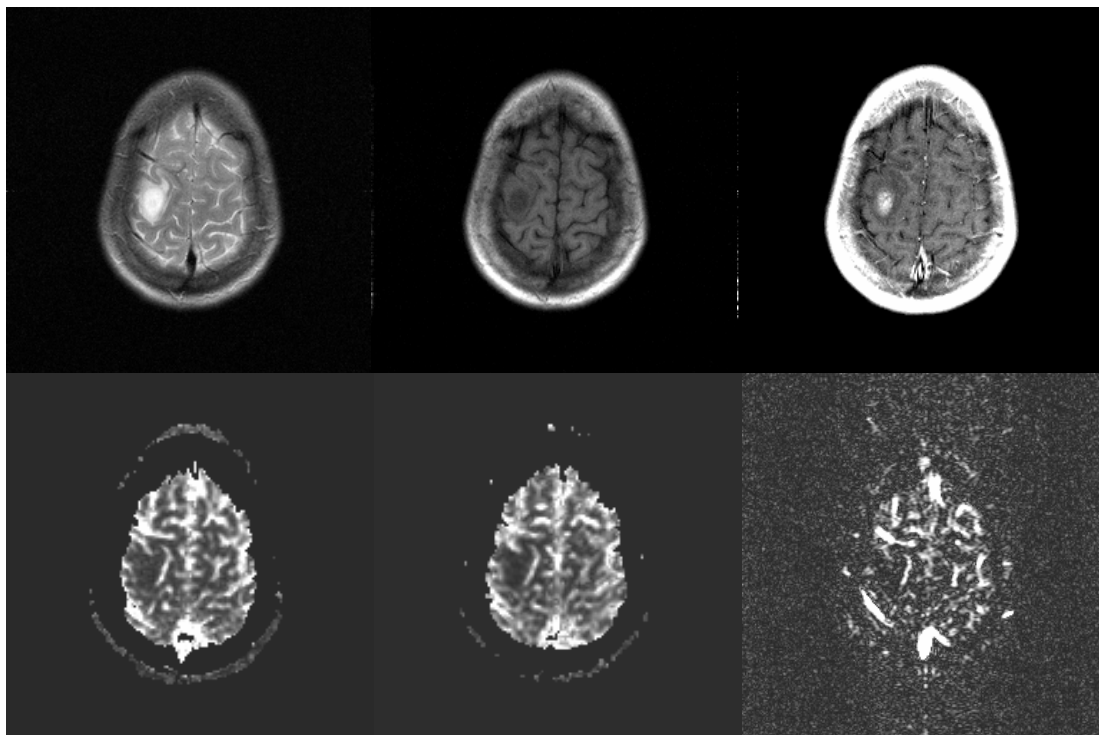


Abbildung 53: Gangliogliom (WHO Grad I). Von links oben: T2 und T1 nativ, T1 nach KM-Gabe, GE-rCBF, SE-rCBF, Spin-Labeling CBF

Das dargestellte Gangliogliom weist ein perifokales Ödem und eine starke Kontrastmittelanreicherung auf. Im Perfusionsbild stellt es sich gleichmäßig hypointens dar. Der Tumor wächst nicht infiltrativ und verdrängt das normale Hirngewebe, ohne dabei eine verstärkte Gefäßneubildung aufzuweisen.

WHO Grad II

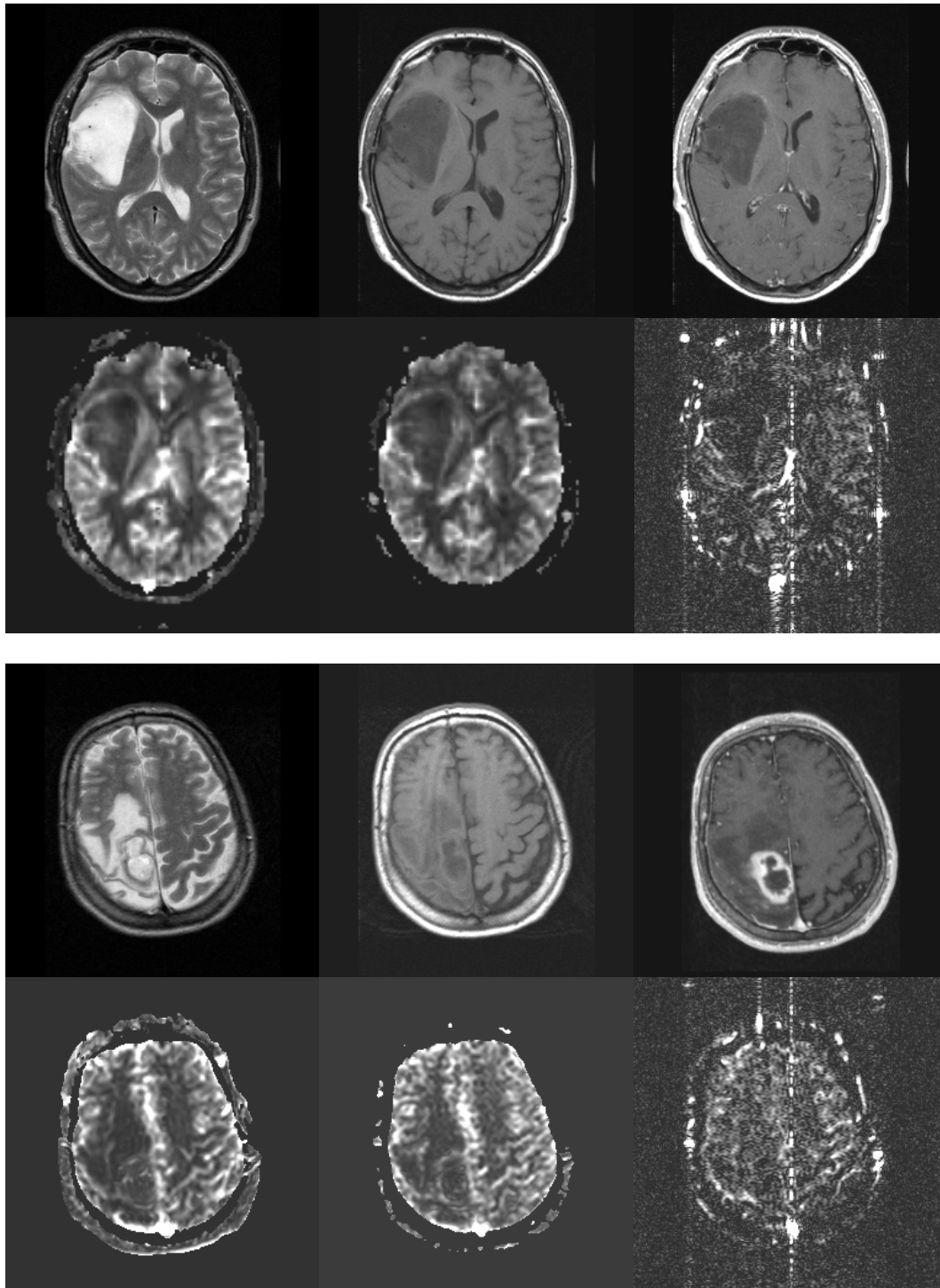


Abbildung 54: Astrozytome (WHO Grad II). Von links oben: T2 und T1 nativ, T1 nach KM-Gabe, GE-rCBF, SE-rCBF, Spin-Labeling CBF

Abbildung 54 zeigt zwei Tumoren des gleichen Malignitätsgrades, die sich in der konventionellen MR-Bildgebung trotzdem sehr deutlich unterscheiden. Während der Tumor im

oberen Abbildungsteil fast kein Kontrastmittel anreichert und auch kein Ödem aufweist, ist es beim zweiten der dargestellten Tumoren gerade umgekehrt. Im Perfusionsbild zeigen beide Tumoren gleichermaßen einen niedrigen Blutfluss innerhalb des Tumors, der Rand ist stärker perfundiert. Interessanterweise stellt sich das tumorumgebende Ödem des unteren Astrozytoms in den First-Pass-Bolus-Perfusionsbildern hypointens dar, während es im Spin-Labeling Bild nicht minderdurchblutet erscheint.

### WHO Grad III

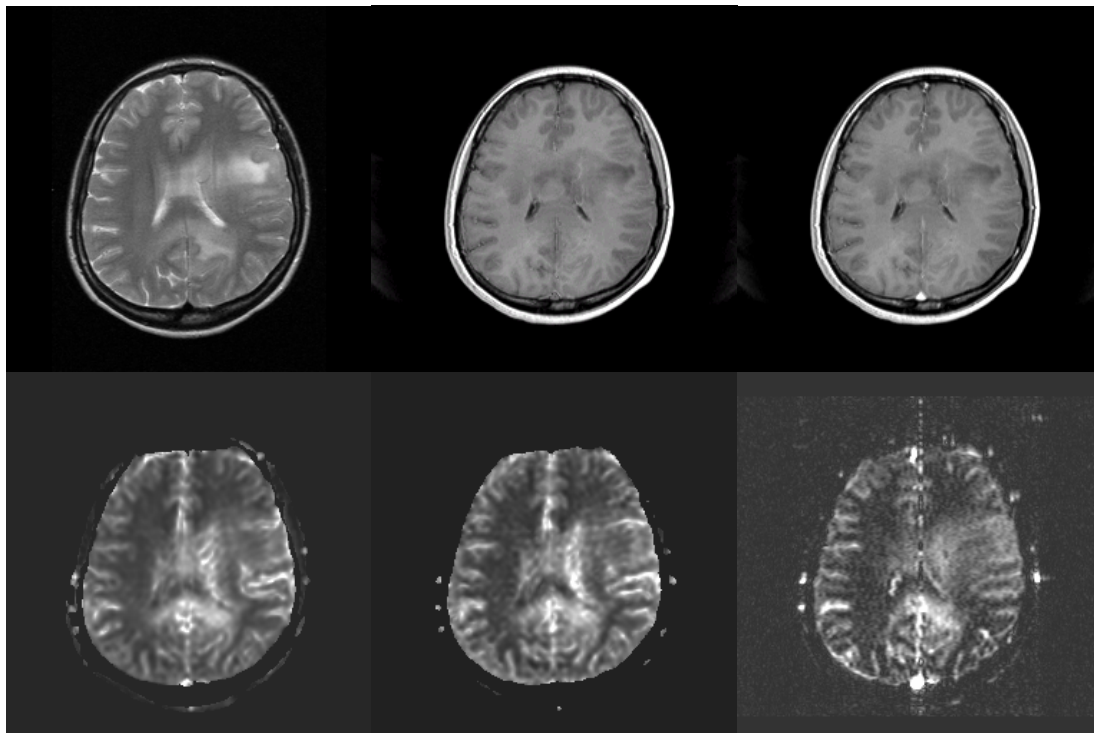


Abbildung 55: anaplastisches Astrozytom (WHO Grad III). Von links oben: T2 und T1 nativ, T1 nach KM-Gabe, GE-rCBF, SE-rCBF, Spin-Labeling CBF

Es wurden drei Patienten mit Gliomen vom WHO Grad III untersucht. Es handelte sich in zwei der Fälle um anaplastische Astrozytome, die kaum Kontrastmittel anreicherten, aber eine verstärkte Perfusion zeigten. Der in Abbildung 55 dargestellte Tumor war in der Bildgebung nur schlecht abgrenzbar. Die Perfusion war besonders im Bereich der hinteren Balkenkommissur erhöht, in die der Tumor eingewachsen war.

# WHO Grad IV

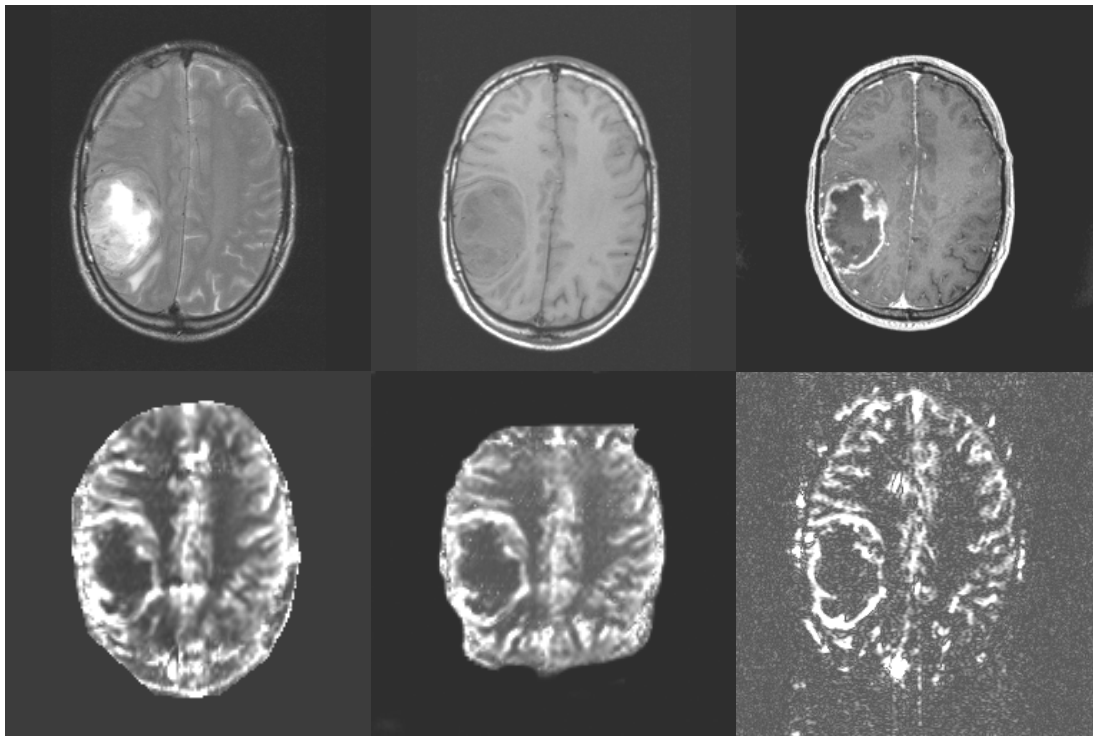


Abbildung 56: Glioblastom (WHO Grad IV). Von links oben: T2 und T1 nativ, T1 nach KM-Gabe, GE-rCBF, SE-rCBF, Spin-Labeling CBF. Die dynamische Kontrastmittelmessung wies bei diesem Patienten EPI-typische Artefakte auf (N/2-Geister).

Die Abbildung zeigt einen der sieben untersuchten Patienten mit einem Glioblastom vom WHO Grad IV. Glioblastome zeigen eine starke Angiogenese, die besonders in der Peripherie des Tumors in den perfusionsgewichteten Bildern deutlich nachweisbar ist. Sie weisen nekrotische Areale auf, die sich als stark minderdurchblutet darstellen. Die Blut-Hirn-Schranke ist meist massiv gestört, oft zeigt sich eine girlandenförmige Anreicherung. Das dies nicht generell der Fall ist, zeigt die Abbildung 57.

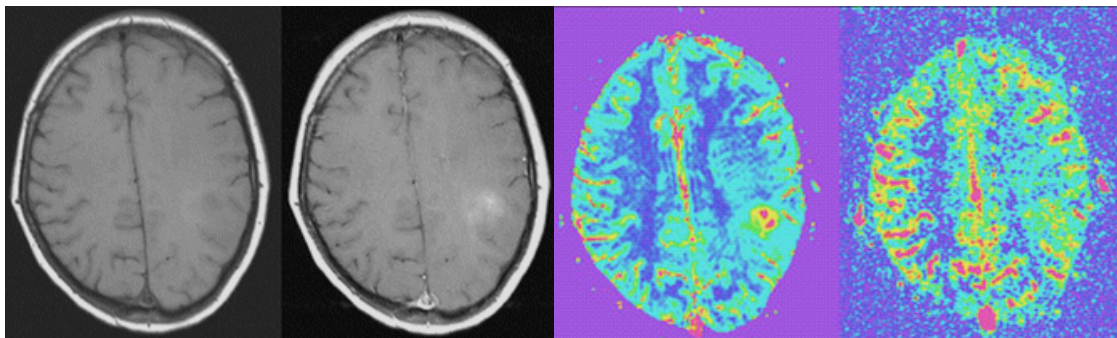


Abbildung 57: Glioblastom. Von links: T<sub>1</sub> gewichtete Aufnahme nativ und nach KM-Gabe, farbkodiert: GE-DSC rCBF, Spin-Labeling CBF.

Dieser Tumor zeigte kaum Kontrastmittelanreicherung und war dadurch schlecht abgrenzbar, hatte aber eine stark erhöhte Perfusion. Die histopathologische Untersuchung des bei der Biopsie gewonnenen Tumorgewebes ergab, dass es sich ebenfalls um ein Glioblastom handelte. In der DSC-Messung fallen zwei punktförmige Regionen mit stark erhöhtem Blutfluss auf, die in der Spin-Labeling-Messung nicht so prominent erscheinen, vielmehr ist der Blutfluss im Tumor gleichmäßig erhöht.

Die Abbildungen machen deutlich, dass die Stärke der Kontrastmittelanreicherung allein keine sicheren Rückschlüsse auf den Tumorgrad erlaubt, ebenso wenig wie die Morphologie (vgl. Abb. 54 unten mit Abb. 57). Die Lokalisation des Tumors kann eine Gewebsentnahme unmöglich machen, so dass dann die Bildgebung das einzige diagnostische Verfahren ist.

### Metastasen

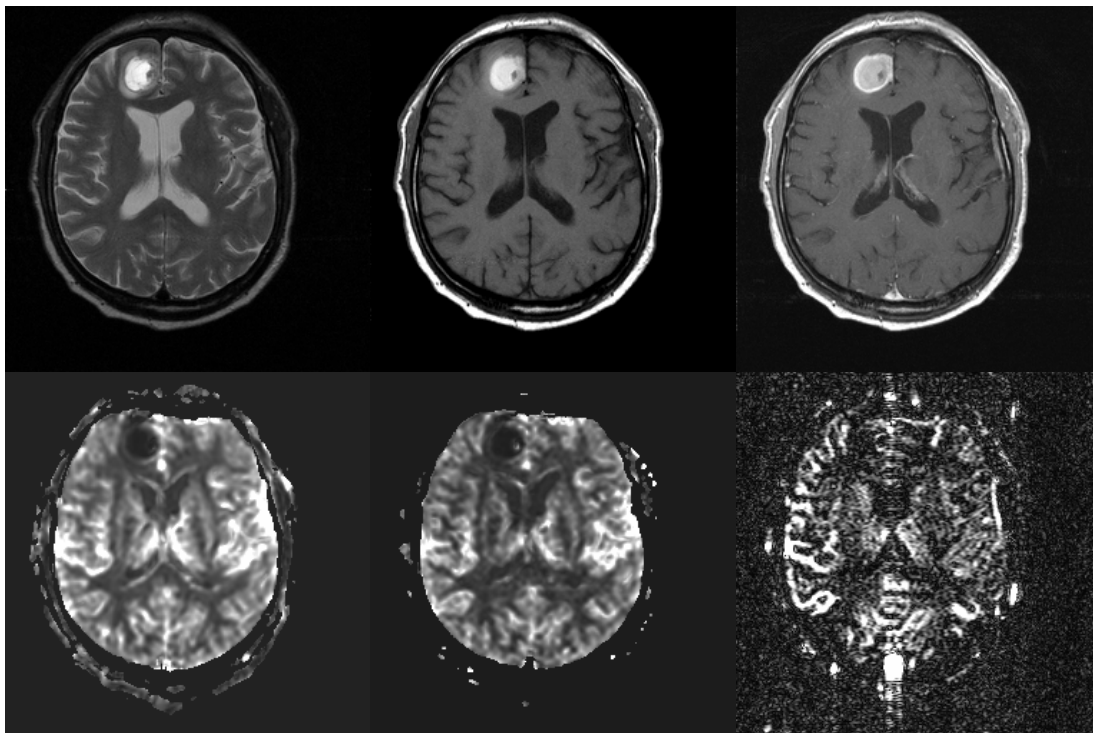


Abbildung 58: Intrazerebrale Metastase eines Bronchialkarzinoms

Metastasen stellen sich in der MR-Bildgebung meist als kreisrunde Läsionen mit gestörter Blut-Hirn-Schranke dar. Der Rand einer Metastase ist oft stark durchblutet, das Tumoriinnere dagegen wenig.

## 3.2.2.2 Quantitative Auswertung

Die folgende Tabelle enthält in kompakter Form die Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Perfusionsdaten in den wichtigsten Regionen: Tumor (Mittelwert und Maximalwert) und Gesamthirn. Da die Messwerte der Gradienten-Echo- und Spin-Echo-Messung nahezu identisch waren, sind nur die Gradienten-Echowerte aufgeführt.

Tabelle 10: Ergebnisse der quantitativen Auswertung der Spin-Labeling- und Gradienten-Echo-DSC Messungen.

			Spin Labeling				DSC		
Pat. Nr.	Geschl.-Alter	Histol. Diagnose und Tumorgrad / Primärtumor	TBF [ml/100g*min]	Max. ROI [ml/100g*min]	Mittl. CBF [ml/100g*min]	Verh. TBF/CBF	Verh. rTBF/rCBF	Verh. rTBV/rCBV	
		unbehandelte Gliome							
1	m-15	Gangliogliom I	48	69	148	0,33	0,19	-1,98	
2	m-35	Gangliogliom I	32	100	48	0,66	0,67	0,76	
3	w-32	PXA I	53	155	90	0,59	0,51	0,34	
4	m-43	Astrozytom II	45	211	70	0,65	0,42	0,64	
5	w-56	Astrozytom II	65	250	77	0,85	0,65	0,61	
6	m-36	Astrozytom II	37	65	56	0,66	0,57	0,62	
7	m-64	Astrozytom II	57	337	88	0,65	0,73	0,77	
8	w-9	Opticusgliom II	49	98	65	0,75	1,03	1,04	
9	w-54	Astrozytom II	35	86	52	0,67	0,65	0,77	
			46,6±11,0	152,3±94,7	76,9±30,7	0,64±0,14	0,60±0,23	0,40±0,91	
10	m-38	anapl. Oligodendrogliom III	208	468	87	2,39			
11	w-29	anapl. Astrozytom III	122	396	100	1,22	1,25	1,17	
12	w-37	Astrozytom III	63	140	65	0,97	0,76	0,82	
13	m-20	Glioblastom IV	78	480	66	1,18	1,05	1,47	
14	m-65	Glioblastom IV					1,22	1,07	
15	m-39	Glioblastom IV	100	600	74	1,36	1,16	0,96	
16	w-57	Glioblastom IV	150	885	54	2,80	1,66	2,57	
17	w-61	Glioblastom IV	73	157	59	1,23	1,36	1,80	
18	m-78	Glioblastom IV	158	686	71	2,23	1,41	1,93	
19	w-51	Glioblastom IV	93	183	69	1,35	1,64	1,94	
			116,1±47,9	443,9±256,0	71,6±14,1	1,64±0,65	1,28±0,28	1,53±0,58	
		behandelte Gliome							
20	m-13	pilozyt. Astrozytom I	42	104	104	0,41	0,36	0,11	
21	w-31	Astrozytom II	43	124	91	0,47	0,35	0,33	
22	m-31	Astrozytom II	34	56	60	0,57	0,41	-0,35	
			39,7±4,8	94,7±34,9	84,9±22,5	0,48±0,08	0,37±0,03	0,03±0,35	
23	m-58	Astrozytom III	32	145	40	0,80	1,27	0,91	
24	w-49	Astrozytom III	20	27	51	0,39	0,57	-0,13	
25	m-39	Astrozytom III-IV	51	83	77	0,65	0,32	0,57	
26	m-46	Astrozytom III-IV	30	48	57	0,53	0,53	1,48	
27	w-60	Glioblastom IV	42	130	61	0,69	0,76	0,83	
28	m-63	Glioblastom IV	48	114	65	0,74	0,47	-0,58	
29	w-58	Glioblastom IV	100	162	54	1,85	1,66	0,39	
			46,2±26,1	101,3±50,5	57,9±11,6	0,81±0,48	0,80±0,49	0,50±0,69	
		unbehandelte Metastasen							
30	m-67	Lungenkarzinom	50	99	51	0,98	0,49	0,91	
31	w-63	Mammakarzinom	110	395	126	0,88	0,66	0,92	
32	w-76	Mammakarzinom	33	110	49	0,67			
33	m-56	unbekannter Primärtumor	227	776	61	3,74	1,74	1,84	
34	m-76	Lungenkarzinom	45	105	52	0,87	0,66	0,19	
			93,1±80,5	297,0±295,8	67,6±32,7	1,43±1,30	0,89±0,57	0,97±0,68	
		behandelte Metastasen							
35	w-50	Cervixkarzinom	34	63	65	0,52	0,28	0,28	
36	w-50	Hodenkarzinom	31	50	113	0,27			
			32,4±2,0	56,5±9,2	89,1±33,8	0,40±0,17			

In der Tabelle sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Tumorgruppen fett gedruckt dargestellt. Fehlende Werte bedeuten, dass eine Messung nicht auswertbar war, zum Beispiel bei sehr unruhigen Patienten. Die Perfusionswerte unbehandelter niedriggradiger Gliome lagen zwischen 32 und 65 ml/100g\*min mit einem Durchschnitt von 47 ml/100g\*min, die der hochgradigen zwischen 63 und 208 ml/100g\*min und waren mit durchschnittlich 116 ml/100g\*min mehr als doppelt so hoch. Das Verhältnis zwischen der mittleren Perfusion des Tumors und der mittleren Hirnperfusion lag bei den Gliomen vom Grad I und II mit 0,64 (ASL) bzw. 0,60 (DSC) deutlich unter eins, bei den Graden III und IV mit 1,64 und 1,28 deutlich über eins. Die folgende Abbildung stellt die Ergebnisse der Perfusionsmessungen in Form von Boxplots dar.

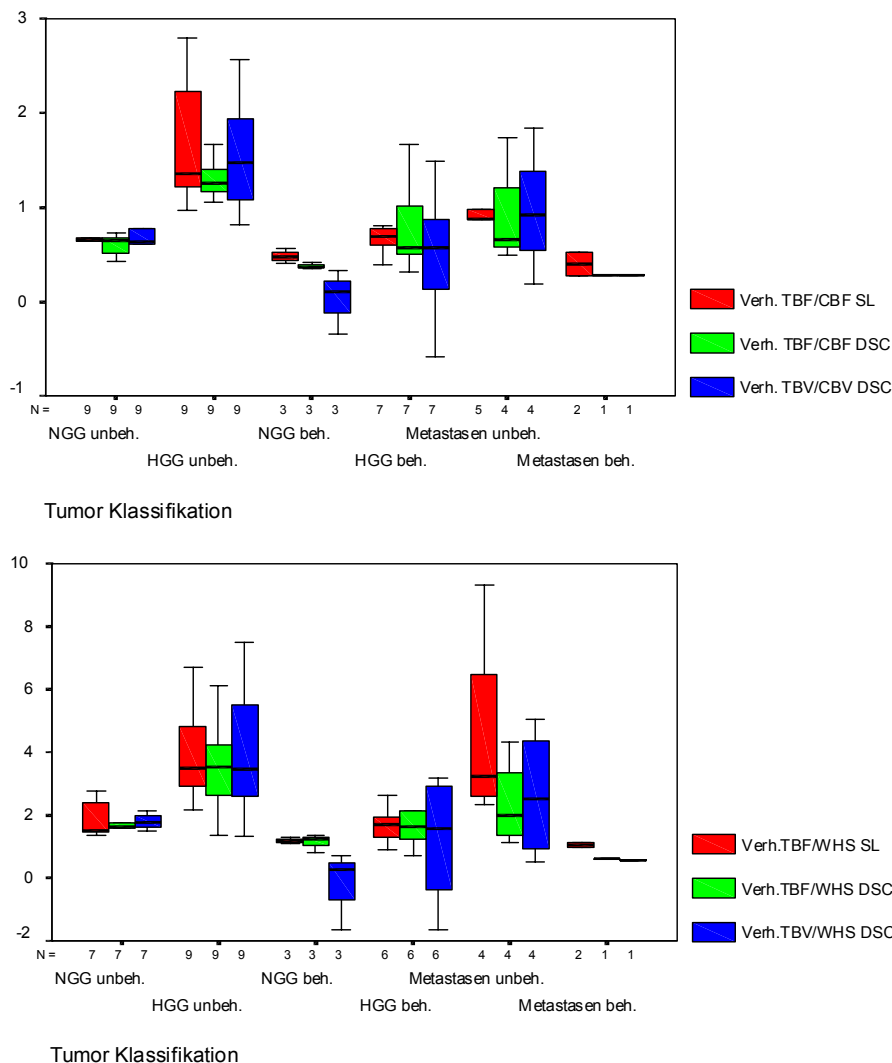


Abbildung 59: Vergleich der Perfusionsmessmethoden Spin-Labeling (SL) und First-Pass-Bolus (DSC). bei behandelten / unbehandelten niedrig-/hochgradigen Gliomen (NGG/HGG) und Metastasen. Oben: Verhältnis Tumor zum Durchschnitt im Gehirn, unten: Verhältnis Tumor zu weißer Hirnsubstanz, hier ist die Streuung innerhalb der Gruppen größer.



Die einzelnen Tumorgruppen sind bei der Verhältnisbildung des Tumors zum Gesamthirn besser trennbar als im Verhältnis zur weißen Hirnsubstanz.

Bei der Spin-Labeling-Messung sind sowohl absolute als auch relative Blutflusswerte verfügbar. Abbildung 60 zeigt den Vergleich beider Parameter für alle Tumoren. Während sich bei den Absolutwerten des Tumorblutflusses die Messwertverteilungen der hoch- und niedriggradigen Gliome überschneiden, waren sie nach der Verhältnisbildung zur durchschnittlichen Hirnperfusion deutlich getrennt.

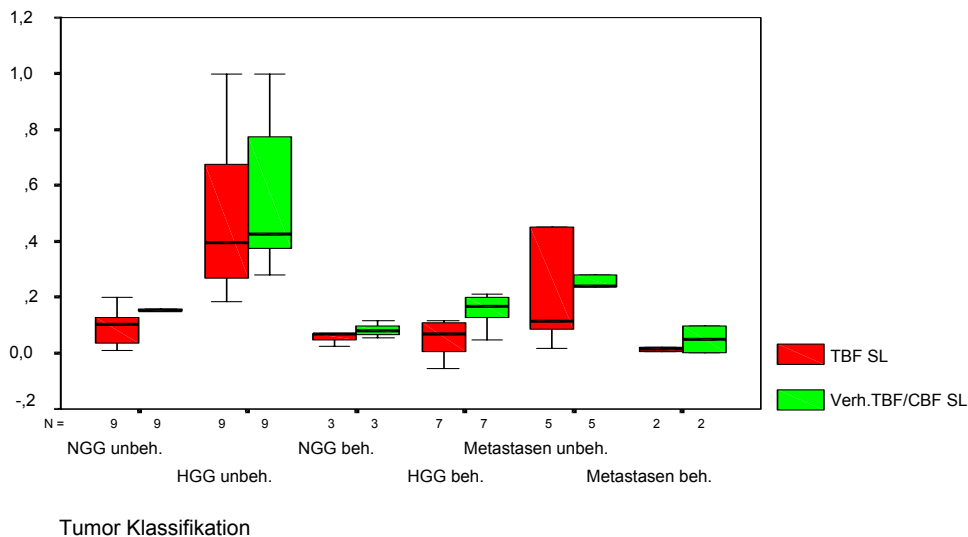


Abbildung 60: Vergleich von absolutem Tumorblutfluss und dem Verhältnis TBF/CBF in der Spin-Labeling-Messung. Es wurde eine Skalierung auf gleiche Maxima und Minima vorgenommen, um die beiden Verteilungen vergleichbar zu machen. Nach der Verhältnisbildung sind die Gruppen besser getrennt. Dies hängt mit der starken individuellen Schwankung und der Abnahme der durchschnittlichen Hirnperfusion mit dem Alter der Patienten zusammen, wie Abbildung 61 verdeutlicht.

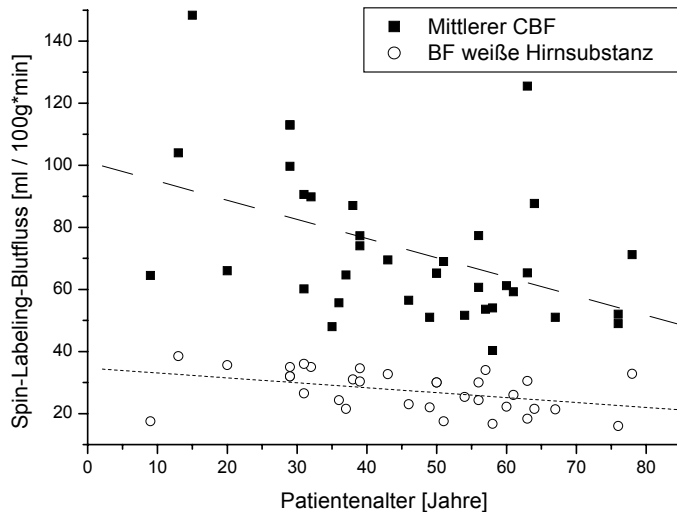


Abbildung 61: Abhängigkeit des mittleren Blutflusses im Gehirn und in weißer Hirnsubstanz gemessen mittels Spin-Labeling vom Alter der Patienten. Lineare Regression des mittleren CBF:  $\text{CBF} = 101 - 0,62 \cdot \text{Alter} [\text{ml}/100\text{g} \cdot \text{min}]$ ,  $R = -0,46$ ,  $p = 0,0045$

Die Perfusion der behandelten Tumoren war jeweils niedriger als die der unbehandelten Gruppe, behandelte hoch- und niedriggradige Gliome unterschieden sich jedoch innerhalb der Streuung kaum noch. Bei der Verhältnisbildung zwischen Tumor- und Hirnblutfluss lagen die Werte der Spin-Labeling-Messung stets oberhalb der Werte der First-Pass-Bolus-Messung, was auf einen systematischen Fehler einer der beiden Messungen oder aber eines der Messverfahren hindeutet.

Bei den ermittelten Werten des relativen zerebralen Blutvolumens traten in einigen Fällen negative Werte auf, die wie bereits beschrieben auf eine starke Kontrastmittelanreicherung während der Messung zurückzuführen sind. Die Kontrastmittelgabe von 0,1 mmol/kg Gd-DTPA vor der DSC Messung war demnach nicht ausreichend, um den Fehler durch die weitere Anreicherung zu kompensieren.

### 3.2.2.3 Statistik

Der durchgeführte nichtparametrische Mann-Whitney-Rangtest ergab statistisch signifikante Unterschiede der Perfusionswerte zwischen den Tumorgaden unbehandelter Gliome, sowie von Gliomen vor und nach einer Behandlung. Zusätzlich wurde ein t-Test nach Student durchgeführt. Die für den t-Test notwendige Normalverteilung der Messwerte innerhalb der Gruppen war nicht immer gegeben, so dass die Ergebnisse des Tests von denen des Mann-Whitney-Testes abwichen. Tabelle 11 zeigt die Ergebnisse der statistischen Tests.

Tabelle 11: statistische signifikante Unterschiede der Perfusionsmesswerte

Parameter	zweiseitige Signifikanz	
	Mann-Whitney	t-Test
<b>NGG unbehandelt - HGG unbehandelt</b>		
TBF SL	0	0,002
Verh. TBF/kontralateral SL	0	0,008
Verh. TBF/CBF SL	0	0,002
Verh. MAXROI/kontralateral CBF DSC	0	0,001
Verh. MAXROI/CBF DSC	0	0
Verh. TBF/kontralateral DSC	0	0,001
Verh. TBF/CBF DSC	0	0
Verh. MAXROI/CBV DSC	0	0,001
Verh. TBV/CBV DSC	0	0,007
Verh. TBF/GHS SL	0,001	0,002
Verh. TBF/WHS SL	0,001	0,002
Verh. MAXROI/kontralateral CBV DSC	0,001	0,001
Verh. TBV/kontralateral DSC	0,002	0,004
Verh. MAXROI/kontralateral CBF SL	0,004	0,013
Verh. MAXROI/CBF SL	0,004	0
Verh. TBF/WHS DSC	0,005	0,004
MaxROI TBF SL	0,006	0,009
Verh. TBF/GHS DSC	0,011	0,007
Verh. TBV/WHS DSC	0,012	0,01
Max rTBF SL	0,019	0,009
<b>NGG unbehandelt - NGG behandelt</b>		
Verh. TBF/GHS SL	0,017	>0,05
Verh. TBF/WHS SL	0,017	>0,05
Verh. TBV/WHS DSC	0,017	>0,05
Verh. TBF/WHS DSC	0,033	>0,05
<b>HGG unbehandelt - HGG behandelt</b>		
MaxROI TBF SL	0,001	0,004
Verh. TBF/GHS SL	0,001	0,001
Verh. TBF/WHS SL	0,001	0,001
TBF SL	0,002	0,003
Verh. MAXROI/kontralateral CBF SL	0,003	0,011
Verh. MAXROI/CBF SL	0,005	0,017
Verh. TBF/CBF SL	0,005	0,011
Verh. TBF/kontralateral SL	0,008	0,024
Verh. TBV/CBV DSC	0,008	0,008
Verh. MAXROI/CBF DSC	0,012	0,008
Verh. TBV/GHS DSC	0,016	0,029
Verh. TBV/WHS DSC	0,026	0,02
Verh. MAXROI/kontralateral CBF DSC	0,031	0,018
Verh. MAXROI/CBV DSC	0,031	0,022
Verh. TBF/WHS DSC	0,036	0,046

Bei den Metastasen war aufgrund der geringen Fallzahl kein Parameter statistisch signifikant, es existieren jedoch Untersuchungen, die eine Abnahme der Perfusion infolge einer Bestrahlung nachweisen [Web01].

### 3.2.2.4 Korrelation der Messmethoden

Um die Korrelation der Meßmethoden untereinander zu bestimmen, wurden Histogramme und Streudiagramme der gemessenen Perfusionsbilder erstellt, und die linearen Regressionskoeffizienten bestimmt, die Abbildungen 62 und 63 zeigen ein Beispiel.

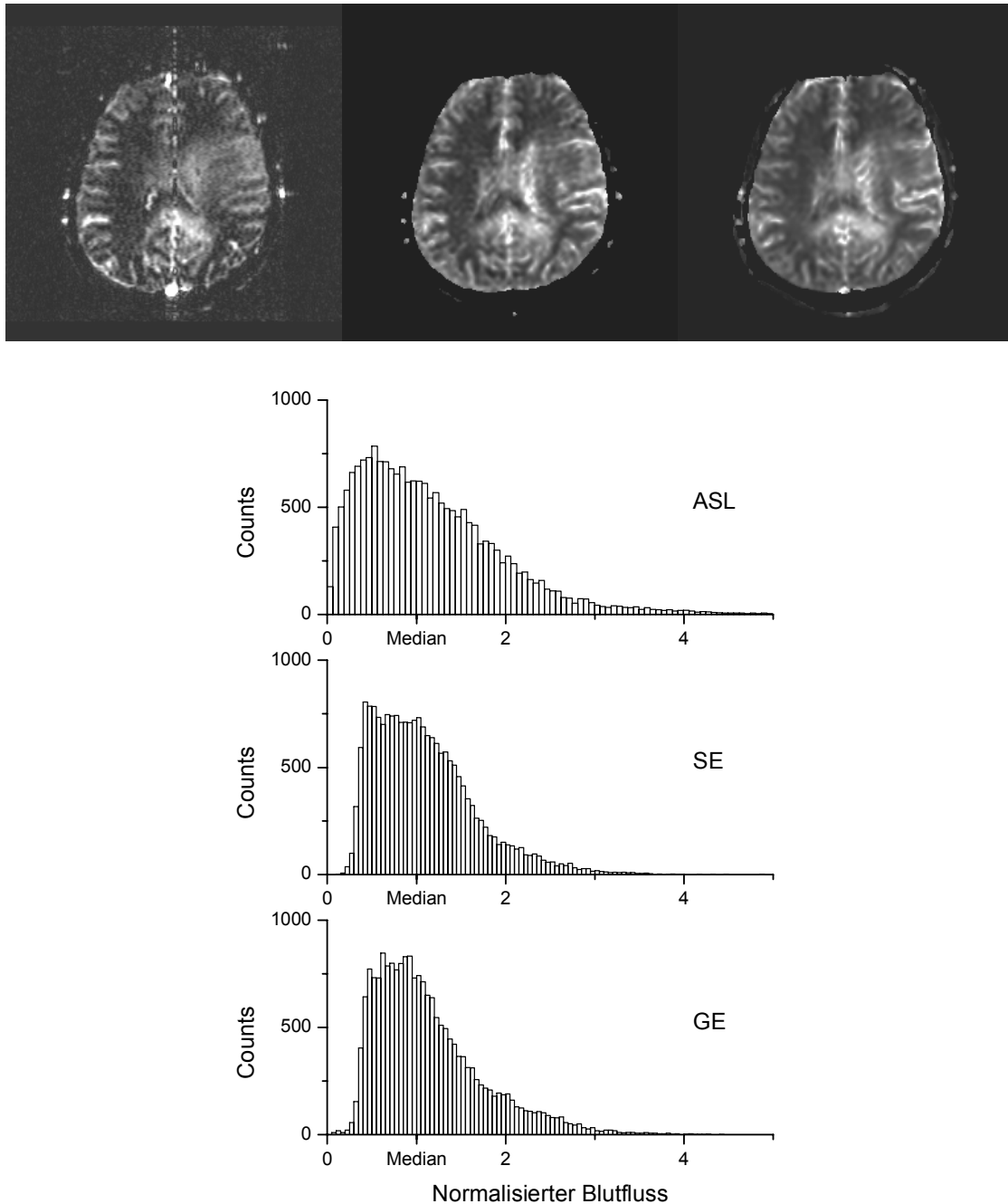


Abbildung 62 Oben: Perfusionsbilder Spin-Labeling, Spin-Echo-DSC und Gradienten-Echo-DSC (Patient Nr. 11). Darunter die Histogramme der einzelnen Perfusionsbilder, die auf den gleichen Medianwert skaliert wurden, um sie vergleichbar zu machen.

Verglichen mit den DSC-Messungen zeigt das Histogramm des Spin-Labeling Perfusionsbildes eine deutliche Verbreiterung, die auf das schlechtere SNR zurückzuführen ist. Unterschiede in der Form des Histogramms fallen jedoch nicht auf.

Die folgende Abbildung zeigt die Streudiagramme, in denen jeweils die Blutflusswerte aller Voxel der Schicht für alle Kombinationen der Methoden aufgetragen wurden. Dabei wurden nur Voxel berücksichtigt, bei denen für alle drei Methoden ein Messwert vorlag.

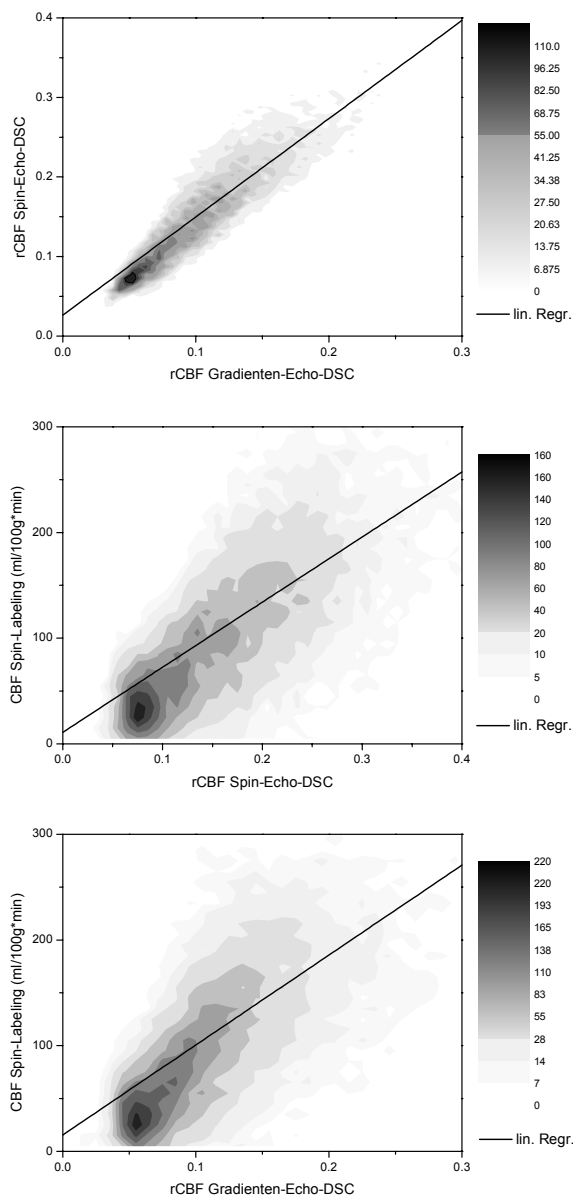


Abbildung 63: Streudiagramme aller Voxel aus Abbildung 62 oben (Patient 11) und zugehörige lineare Regressionsgeraden. Alle Korrelationen sind statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ). Am besten korrelieren Spin-Echo- und Gradienten-Echo-DSC rCBF mit einem linearen Regressionskoeffizienten von  $R = 0,88$ . Die Korrelation zwischen ASL und Spin-Echo-DSC ( $R = 0,495$ ) ist nicht signifikant besser als zwischen ASL und Gradienten-Echo-DSC ( $R = 0,486$ ).

Die Auswertung der linearen Regressionskoeffizienten mehrerer Patienten zeigt die folgende Tabelle. Ausgewertet wurden 15 der 36 Patienten, bei denen die Spin-Labeling Perfusionsbilder ein besonders gutes Signal-Rausch-Verhältnis hatten.

Tabelle 12: Lineare Regressionskoeffizienten der Messmethoden für 15 Patienten, die signifikant größeren Koeffizienten sind farblich markiert.

			Regressionskoeffizient					
			alle Voxel			ohne Arterien		
Patient - Schicht	Alter	Mittl. CBF [ml pro 100g*min]	GE-SE	GE-SL	SE-SL	GE-SE	GE-SL	SE-SL
1-1	64	83	0,82	0,37	0,38	0,82	0,44	0,42
1-2	64	96	0,84	0,40	0,34	0,85	0,38	0,35
1-3	64	84	0,83	0,26	0,30	0,82	0,27	0,31
2-1	29	109	0,87	0,49	0,50	0,88	0,58	0,63
2-2	29	93	0,89	0,46	0,48	0,89	0,53	0,56
2-3	29	97	0,88	0,32	0,33	0,88	0,37	0,36
3-1	13	115	0,69	0,13	0,11	0,69	0,05	0,09
3-2	13	93	0,78	0,30	0,27	0,78	0,34	0,30
3-3	13	95	0,79	0,39	0,38	0,77	0,33	0,31
4-1	67	54	0,84	0,17	0,19	0,84	0,36	0,36
4-2	67	54	0,84	0,24	0,27	0,86	0,38	0,41
4-3	67	45	0,84	0,38	0,30	0,88	0,37	0,39
5-1	43	72,5	0,78	0,36	0,33	0,76	0,24	0,28
5-2	43	60	0,84	0,39	0,41	0,83	0,36	0,37
5-3	43	76	0,80	0,48	0,35	0,79	0,19	0,24
6-1	56	90	0,74	0,24	0,25	0,73	0,38	0,41
6-2	56	67	0,86	0,33	0,36	0,85	0,49	0,53
6-3	56	75	0,79	0,43	0,39	0,77	0,39	0,46
7-1	36	54	0,84	0,10	0,14	0,84	0,29	0,29
7-2	36	52	0,90	0,13	0,14	0,90	0,29	0,31
7-3	36	61	0,87	0,12	0,16	0,87	0,26	0,28
8-1	54	56	0,81	0,24	0,23	0,80	0,23	0,22
8-2	54	52	0,81	0,26	0,27	0,81	0,35	0,32
8-3	54	47	0,79	0,43	0,39	0,77	0,30	0,27
9-1	31	67	0,88	0,48	0,46	0,89	0,45	0,45
9-2	31	57	0,88	0,36	0,33	0,88	0,35	0,33
9-3	31	57	0,81	0,31	0,25	0,80	0,21	0,14
10-1	73	70	0,83	0,46	0,48	0,82	0,45	0,50
10-2	73	73	0,83	0,48	0,47	0,82	0,47	0,49
10-3	73	71	0,73	0,36	0,35	0,74	0,34	0,34
11-1	17	75	0,86	0,39	0,35	0,86	0,45	0,40
11-2	17	60	0,89	0,55	0,49	0,89	0,57	0,50
11-3	17	73	0,89	0,43	0,42	0,90	0,52	0,45
12-1	56	66	0,76	0,36	0,23	0,77	0,35	0,34
12-2	56	66	0,78	0,37	0,36	0,78	0,40	0,42
12-3	56	66	0,72	0,42	0,42	0,73	0,44	0,50
13-1	42	72	0,77	0,26	0,22	0,78	0,27	0,33
13-2	42	56	0,79	0,44	0,43	0,80	0,42	0,47
13-3	42	75	0,80	0,45	0,36	0,83	0,41	0,46
14-1	30	68	0,86	0,38	0,33	0,87	0,46	0,52
14-2	30	51	0,91	0,45	0,40	0,91	0,55	0,55
14-3	30	71	0,92	0,39	0,36	0,92	0,42	0,40
15-1	37	69	0,86	0,35	0,34	0,86	0,37	0,41
Mittelwert:			0,83	0,35	0,33	0,83	0,37	0,38
# signifikant größer:				17	9		11	19

In der Tabelle sind jeweils zwei Regressionskoeffizienten aufgeführt, zum einen wenn alle Voxel in der Regression berücksichtigt wurden, zum anderen wenn nur Voxel mit niedriger Perfusion einbezogen wurden ( $\text{Perfusion} \leq \text{graue Hirnsubstanz}$ ). Bei Berücksichtigung aller Voxel ist die Korrelation zwischen der Spin-Labeling- und der Gradienten-Echo-Messung besser (GE:17 zu SE:9). Schließt man hohe Perfusionswerte aus, so verbessert sich zum einen die Korrelation, gleichzeitig zeigt sich eine stärkere Übereinstimmung der Spin-Labeling-Messung mit der Spin-Echo-DSC Methode (GE:11 zu SE:19). Dies ist in der folgenden Abbildung noch einmal veranschaulicht.

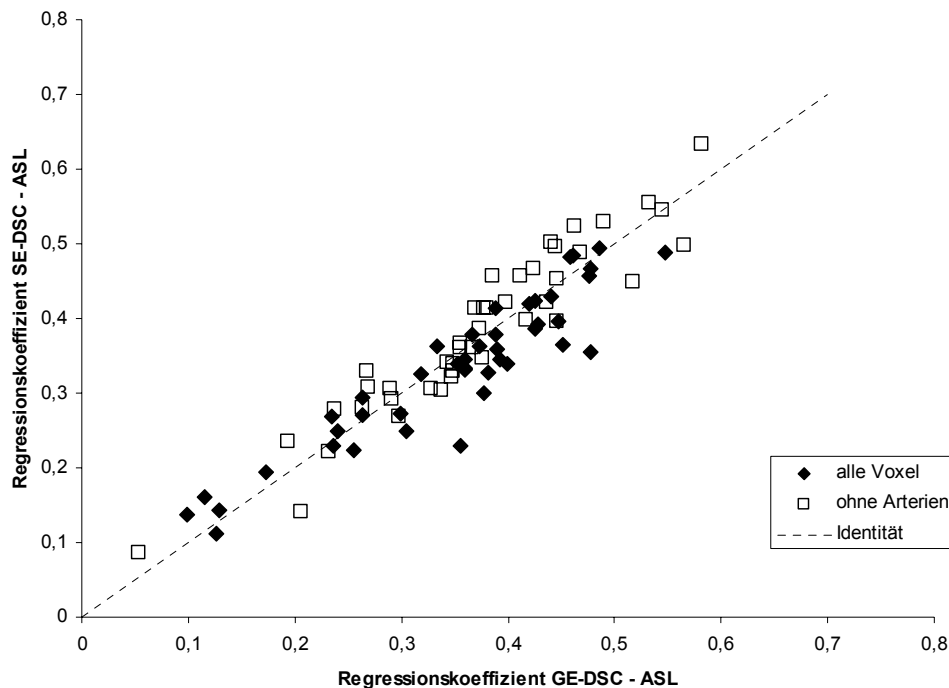


Abbildung 64: Die linearen Regressionskoeffizienten (ASL zu GE-DSC, ALS zu SE-DSC) aus Tabelle 12 wurden gegeneinander aufgetragen. Werden alle Voxel bei der Berechnung verwendet, zeigt sich eine bessere Übereinstimmung zum Gradienten-Echo-DSC, die Punktverteilung liegt unterhalb der Identitätskurve. Werden nur Voxel mit kleinem Fluss betrachtet, verschieben sich die Koeffizienten zugunsten der Spin-Echo-Messung. Insgesamt wird die Korrelation besser, die Verteilung verschiebt sich zu höheren Werten der Regressionskoeffizienten.

Diese Abhängigkeit der Korrelation vom betrachteten Bereich der Perfusion ist darauf zurückzuführen, dass im Spin-Labeling-Bild große Arterien und Venen zu sehen sind, die im Spin-Echo-Bild fehlen (vgl. Abb. 62). Spin-Labeling und DSC-Perfusionsmessungen korrelieren signifikant miteinander. Es konnte aber nicht gezeigt werden, dass Spin-Labeling signifikant besser mit einer der beiden DSC-Methoden korreliert. Es konnte keine Abhängigkeit vom Alter, von der durchschnittlichen Durchblutung oder der Schichtnummer für die signifikant bessere Korrelation zu einer der DSC-Methoden nachgewiesen werden. Vielmehr zeigten sich selbst

innerhalb ein und desselben Patienten für benachbarte Schichten unterschiedliche Korrelationen.

Abbildung 65 zeigt die Korrelation der gemessenen Tumorblutflüsse aller 36 Patienten zwischen Spin-Labeling und Gradienten-Echo-DSC, der Vergleich zur Spin-Echo-DSC-Messung liefert nahezu die gleiche Verteilung. Zwischen unterschiedlichen Patienten können bei der DSC-Messung nur Flussverhältnisse verglichen werden, da keine absoluten Blutflusswerte ermittelt werden. Daher wurde als Referenzwert der mittlere Blutfluss im Gehirn gewählt.

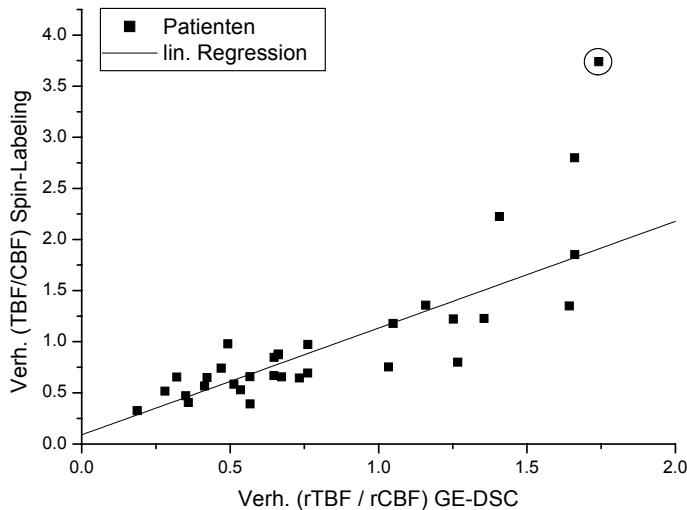


Abbildung 65: Korrelation von Spin-Labeling und GE-DSC für die Tumorregionen aller Patienten. Der markierte Ausreißer wurde bei der Regression nicht berücksichtigt. Der lineare Regressionskoeffizient beträgt  $R=0,83$ . Die Regressionsgerade  $y = 0,09 + 1,04 \cdot x$  weicht nicht statistisch signifikant von der Identität ab. Für hohe Tumorblutflüsse ermittelt ASL tendenziell höhere Verhältniszahlen als GE-DSC.

Wird die Regressionsgerade durch den Nullpunkt gelegt, errechnet sich als Anstieg ein Wert von 1.14, der mit einem 95%-Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,26 von der Identität abweicht. Wird der Ausreißer bei der Berechnung hinzugenommen, ergibt sich ein Regressionskoeffizient von  $R=0,82$  und eine Gerade  $y = -0,06 + 1,30 \cdot x$  mit einem Konfidenzintervall des Anstiegs von 0,96 bis 1,65. Bei dem Ausreißer, Patient 33 in Tabelle 10, handelte es sich um eine Metastase, die direkt von einer großen Arterie versorgt wurde und einen direkten venösen Abfluss in den transversalen Sinus hatte. Dies hat vermutlich eine extrem kurze Transitzeit zur Folge und erklärt den enorm hohen Tumorblutfluss von 227 ml/100g·min.



### 3.2.3 Diskussion

Die Perfusion ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Zustandes und der Vitalität des Gewebes. Bei den bisher üblichen Methoden zur Messung der Perfusion wird dem Blut eine Tracer-Substanz beigemischt und aus der dynamischen Verteilung des Tracers auf die lokale Perfusion geschlossen. Bei der MR-Bildgebung wird als Tracer meist paramagnetisches Kontrastmittel benutzt, dessen erster Durchgang (First-Pass-Bolus) durch das Gefäßsystem dynamisch gemessen wird. Die MR-Tomographie bietet jedoch auch die Möglichkeit, die Perfusion vollständig nichtinvasiv und ohne Kontrastmittel zu messen – mittels Spin-Labeling. Dazu wird das Blut magnetisch markiert, und die Verteilung der Markierung verfolgt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Spin-Labeling und First-Pass-Bolus-Sequenzen implementiert, weiterentwickelt und verglichen. Messungen an extrakorporalen Organen sowie innerhalb einer Studie an Patienten mit Hirntumoren zeigen die klinischen Möglichkeiten und Grenzen der Spin-Labeling Technik auf.

#### 3.2.3.1 Diskussion der Methodik

##### 3.2.3.1.1 Spin-Labeling

Wie die Untersuchungen ergeben haben, besteht die optimale Spin-Labeling-Sequenz zur Perfusionsmessung im Gehirn aus einer magnetischen Markierung nach dem FAIR/Q2TIPS-Prinzip unter Verwendung hyperbolischer Sekans-Inversionspulse und anschließender Mehrschicht-EPI-Bildgebung. Alle durchgeführten Messungen haben gezeigt, dass die größten Limitationen des Spin-Labeling-Verfahrens das geringe Perfusionssignal und der rasche Zerfall der Markierung sind. Daraus ergeben sich vergleichsweise lange Messzeiten, um ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis zu erzielen, und Kompromisse bei der exakten Quantifizierbarkeit in allen Gewebetypen.

Durch die Experimente an isolierten Schweinenieren konnte nachgewiesen werden, dass das Spin-Labeling trotzdem eine quantitative Messung des Blutflusses erlaubt. Die berechneten Perfusionswerte stimmen mit dem geschätzten absoluten Wert auf 10 Prozent genau überein. Die wichtigere Abweichung von der Linearität der Quantifizierung lag zwischen 5 und 8 Prozent. Die exakte Quantifizierbarkeit der Messung ist abhängig von einer Reihe von Parametern, die nur in begrenztem Maße optimierbar sind. Im Folgenden wird auf diese Parameter näher eingegangen.

##### *Transitzeit*

Die Transitzeit des markierten Blutes in die Voxel hat den größten Einfluss auf die Genauigkeit der Quantifizierung, sie muss in jedem Fall minimiert werden. Erst nach der Transitzeit erreicht das markierte Blut den Voxel und trägt zum Differenzsignal der Messung bei. Die magnetische

Markierung des Blutes zerfällt während der gesamten Zeit aufgrund der  $T_1$ -Relaxation. Der zerfallskorrigierte Anstieg ist nach der Transitzeit proportional zum lokalen Blutfluss. Die Minimierung der Transitzeit erhöht das Differenzsignal und damit das Signal-Rausch-Verhältnis der gesamten Messung. Umgekehrt ist für Voxel mit Transitzeiten größer als zwei Sekunden kaum noch ein Differenzsignal messbar, da die gesamte Markierung bereits zerfallen ist.

Zur Quantifizierung des Blutflusses muss die Transitzeit jedes Voxels entweder gemessen werden, oder aber der Einfluss unterschiedlicher Ankunftszeiten durch das Markierungsschema ausgeglichen werden. Bei den Experimenten an der isolierten Schweineniere wurden jeweils zwei Messungen zu unterschiedlichen Zeiten  $TI$  nach der Markierung durchgeführt und daraus sowohl der Blutfluss als auch die Transitzeit jedes Voxels berechnet. Dabei zeigte sich, dass diese Bestimmung nur bei hohen Blutflüssen von 250 ml/100g·min und darüber möglich war, bei kleineren Flüssen führte das geringere Signal-Rausch-Verhältnis der Differenzbilder zu großen Fehlern. Wenn dagegen die bei hohem Blutfluss bestimmte Transitzeit zur Abschätzung der Transitzeit bei niedrigeren Flüssen verwendet wurde, verbesserte sich die Linearitätsabweichung von 25-30% auf 5-8%, die Abweichung der Absolutwerte sank von 7,5% auf 3,5%. Das ist umso bemerkenswerter, da bei der zweiten Methode der Auswertung mit geschätzter Transitzeit nur die Hälfte der Messdaten (die bei größerem  $TI$ ) benutzt wurde. Die großen Fehler rühren auch daher, dass das gewählte kleinere der beiden  $TI$  (900-1160 ms) bei geringen Flüssen nur knapp oberhalb der tatsächlichen Transitzeit lag.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die gleichzeitige Bestimmung von Transitzeit und Blutfluss jedes Voxels durch zwei Messungen bei unterschiedlichem  $TI$  mit großen Fehlern besonders bei niedrigen Flüssen verbunden ist, da sich die Messfehler der beiden Messungen addieren. Günstiger ist der Ausgleich unterschiedlicher Transitzeiten durch das Markierungsschema, wie das zur Tumorperfusionsmessung verwendete Q2TIPS-Verfahren. Dabei wird ein zeitlich scharf definierter rechteckiger Bolus erzeugt, indem das distale Bolusende durch Sättigungspulse „abgeschnitten“ wird. Wird nach dem Abschneiden des Bolus eine Wartezeit eingefügt, die mindestens lang wie die längste vorkommende Transitzeit ist, ist in allen Voxeln ein markierter Blutbolus der gleichen zeitlichen Länge angekommen. Dann ist das danach gemessene Differenzsignal unabhängig von der Transitzeit und proportional zum lokalen Blutfluss. Diese Bedingung kann in der Praxis aber nicht für alle Gewebetypen eingehalten werden! Die Transitzeit von weißer Hirnsubstanz kann bis zu 1,2 Sekunden betragen [Gue01]. Bei einer Boluslänge im Bereich einer Sekunde ergibt dies ein  $TI$  von mindestens 2 Sekunden. Zu diesem Zeitpunkt sind bei 1,5 Tesla Magnetfeldstärke bereits 81% der Markierung zerfallen. Das  $TI$  wurde deshalb bei der Messung der Tumorperfusion auf 1,3 bis 1,5 Sekunden verkürzt. Dafür wurde in Kauf genommen, dass die Perfusion in Geweben mit langer Transitzeit systematisch unterschätzt wird. Bei weißer Hirnsubstanz liegt der Fehler etwa bei 30%.

Die Minimierung der Transitzeit innerhalb der physiologischen Grenzen erfordert:

- die Verwendung optimaler Schichtanregungs- und Inversionspulse und
- die Beschränkung auf möglichst wenige Schichten bei einer Mehrschichtmessung,

beides zur Verringerung des Abstandes der Schicht zum Markierungsbereich, ohne dass Subtraktionsfehler entstehen. Die verwendeten Sinc-förmigen Schichtanregungspulse von 2,56 ms Länge und die hyperbolischen Sekanspulse von 10,24 ms waren als sehr gut einzuschätzen, eine weitere kleine Verbesserung hätte die Verwendung von hyperbolischen FOCI-Pulsen gebracht, die jedoch auf dem verwendeten MR-Gerät nicht flexibel implementiert werden können. Die FOCI-Pulse müssen für jede Verschiebung der Schicht zum Symmetriezentrum neu berechnet werden. Die Neuberechnung kann daher erst nach der Positionierung der Schichten erfolgen. Das verwendete MR-Gerät erlaubt aber nur die Verwendung unveränderlicher Hochfrequenzpulse in einer Sequenz. Aus diesem Grund wurde auf die Verwendung von FOCI-Pulsen verzichtet, auf neueren MR-Geräten werden FOCI-Pulse in Zukunft jedoch verwendet werden.

#### *Signal-Rausch-Verhältnis*

Zur Maximierung des SNR wurden ausschließlich EPI-Sequenzen mit hoher Bandbreite zur Bildaufnahme verwendet, da EPI-Bilder im Verhältnis zur Messzeit das beste SNR besitzen. Nachteile der EPI-Bildgebung sind die hohe Artefaktanfälligkeit und die Bildverzerrungen im Bereich von Grenzflächen der magnetischen Suszeptibilität, die auch zur kompletten Auslöschung des Signals in diesen Bereichen führen können. Im Bereich des Großhirns haben EPI-Bilder eine gute Qualität, zur Messung der Perfusion war die anatomische Exaktheit der Bilder von zweitrangiger Bedeutung.

Zur Messung der Tumorperfusion war die Aufnahme mehrerer Schichten erforderlich. Wie die Vorversuche gezeigt haben, können dabei sowohl mehrere Einzelschichten als auch ein 3D-Block gemessen werden. Der Vorteil der 3D-Technik ist es, dass alle später rekonstruierten Schichten gleichzeitig gemessen werden, während bei der Mehrschichtmessung die Bildaufnahme sequenziell erfolgt und die Markierung in den später gemessenen Schichten bereits stärker zerfallen ist. Die rekonstruierten 3D-Schichten schließen lückenlos aneinander an. Der Nachteil der 3D-Methode liegt in der schlechteren Schichtdefinition des angeregten Blockes, die einen breiteren Inversionspuls erfordert und damit die Transitzeit erhöht. Die 3D-Messtechnik setzt eine gute Phasenstabilität des Tomographen über die gesamte Messzeit voraus. Gerade die 3D-EPI-Technik mit langer Echozeit ist gegenüber Phasenschwankungen empfindlich. Daraus resultieren Einfaltungen und Bildartefakte, die bei der 3D-Messung zu beobachten waren. Die Messung eines 3D-Blocks ist sinnvoll, wenn mehr als 8 Schichten gemessen werden sollen.

Um das SNR zu erhöhen, müssen mehrere Messungen gemittelt werden. Das SNR ist

proportional zur Wurzel der Anzahl an Messungen. Die verwendeten 50 Mittelungen ergeben eine Gesamtmesszeit von etwa 6 Minuten, die klinisch praktikabel ist. Längere Messzeiten verbessern zwar das SNR weiter, machen aber auch eine Bewegung des Patienten während der Messung wahrscheinlicher.

### *Relaxationszeiten, Wasserextraktion, Gleichgewichtsmagnetisierung*

Zur Quantifizierung müssen die Relaxationszeiten des Gewebes und des arteriellen Blutes, sowie die Blutmagnetisierung im thermischen Gleichgewicht bekannt sein. Die Messung dieser Parameter benötigt viel Messzeit. Daher wurden bei der Berechnung des Blutflusses Abschätzungen benutzt, die im Folgenden diskutiert werden.

- Für die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  von arteriellem Blut wurde ein Wert von 1200 ms angenommen, wie er in der Literatur zu finden ist [Bot84, Wei97]. Der Wert kann nicht direkt aus den gemessenen Bildern gewonnen werden, da Blutflussartefakte und Partialvolumeneffekte die Bestimmung verhindern. Da nicht bekannt ist, inwieweit sich die  $T_1$ -Zeit von Blut interindividuell unterscheidet und wie sie von der arteriellen Gefäßgröße abhängt, ist die Annahme eines konstanten Wertes sinnvoll. Eine fehlerhafte Abschätzung erzeugt einen systematischen Fehler der Absolutwerte der Perfusion, der für alle Patienten derselbe ist.
- Die  $T_1$ -Zeit jedes einzelnen Voxels geht in den Korrekturfaktor  $q(t)$  ein, da die Markierung nach der Durchmischung der Spins im Kapillarbett mit der lokalen Relaxationsrate des Gewebes zerfällt. Wie bereits berechnet, liegt der Korrekturfaktor sowohl für graue als auch weiße Hirnsubstanz und die verwendete Sequenz bei etwa 0,85, so dass dieser Wert global für alle Voxel benutzt werden konnte, ohne einen großen Fehler einzuführen. Diese Abschätzung gilt jedoch nur im Gehirn.
- Die  $T_2^*$ -Zeiten jedes Voxels müssen berücksichtigt werden, ebenso die Unvollständigkeit des Wasseraustauschs zwischen Blut und Gewebe. So wird zum Beispiel in zwei Voxel mit identischem Blutfluss bei der Q2TIPS-Präparation unabhängig von der Transitzeit die gleiche Blutmagnetisierung hineintransportiert. Unterscheiden sich aber die  $T_2^*$ -Zeiten der

Voxel, so verhalten sich die Signaldifferenzen gemäß  $TE \cdot \frac{T_2^*(Voxel1) - T_2^*(Voxel2)}{T_2^*(Voxel1) \cdot T_2^*(Voxel2)}$ , es

wird also trotz des gleichen Blutflusses eine unterschiedliche Magnetisierungsdifferenz gemessen. Diese Gleichung gilt nur, wenn wirklich alle markierten Spins aus dem Blut ins Gewebe übergetreten sind, davor erfahren sie die wesentlich geringere Relaxationsrate von arteriellem Blut. Davon kann nicht generell ausgegangen werden, vielmehr ist die Verteilung des Wassers zwischen vaskulärem Volumen und Gewebe zeit- und flussabhängig [Sil97]. Wenn der Anteil  $E$  der markierten Blutspins zum Zeitpunkt der Bildgebung in das Gewebe übergetreten ist, misst man ein geringeres Spin-Labeling-Signal, das sich folgendermaßen

berechnen lässt:  $(1 - E) + E \cdot e^{TE \left( \frac{1}{T_2^*, Blut} - \frac{1}{T_2^*, Gewebe} \right)}$  (4.10). Als Höchstfehler ergibt sich dabei

20%, wenn  $E=0\%$  ist und  $T_2^*(\text{Blut})=100\text{ms}$ ,  $T_2^*(\text{Gewebe})=55\text{ms}$  und  $TE=30\text{ms}$  angenommen werden. Der unvollständige Austausch führt bei der Quantifizierung nach der Zweipunktmethode zu verminderten berechneten Transitzeiten und Blutflüssen – beide Effekte wurden bei den Messungen an der Schweineniere beobachtet. Im Hirngewebe mit vergleichsweise niedrigem Blutfluss und den verwendeten TI-Zeiten von 1,3 bis 1,5 Sekunden sollte jedoch der Großteil des Wassers mit dem Gewebe ausgetauscht worden sein. Die einzige Möglichkeit, den Fehlerfaktor zu minimieren ist es, die Echozeit herabzusetzen oder die TI-Zeit zu verlängern. Die Echozeit kann bei der verwendeten EPI-Sequenz nicht weiter verkürzt werden ohne Bildartefakte zu erzeugen, eine längere TI-Zeit hat weniger Messsignal zur Folge. Thomas et al. gehen den umgekehrten Weg und nutzen die unterschiedlichen  $T_2$ -Zeiten aus, um mittels Spin-Labeling gleichzeitig den Blutfluss und das Blutvolumen zu bestimmen [Tho01]. Dazu ist es notwendig, die  $T_2$ -Relaxationszeit jedes Voxels mittels einer Doppelecho-Sequenz zu messen. Der Ansatz ist sehr interessant, da er theoretisch auch die Bestimmung des lokalen Sauerstoffverbrauchs des Gewebes erlaubt. Allerdings sind die dazu nötigen Messzeiten extrem lang, da auch hier das SNR der limitierende Faktor ist.

- Als letzter Parameter muss der prozentuale Wassergehalt von Blut und Gewebe bekannt sein, der Partitionskoeffizient  $\lambda$ . Es wurde der Literaturwert von  $\lambda=0,9$  benutzt [Her85], der Fehler dieses Parameters ist vergleichsweise klein.

Abgesehen von den Quantifizierungsschwierigkeiten ist das Spin-Labeling eine sehr einfache Messmethode, die bei allen Patienten angewendet werden konnte. In zwei Fällen hatte sich der Patient während der Messung bewegt, so dass sie wiederholt werden musste. Bei einem einzigen Patienten konnte die Messung nicht durchgeführt werden, da bereits Kontrastmittel injiziert worden war.

### 3.2.3.1.2 First-Pass-Bolus Methode

Bei dieser Messmethode wird der erste Durchgang eines hochdosierten Kontrastmittelbolus' durch das Gehirn dynamisch gemessen. Das Kontrastmittel wird mit konstant hoher Flussrate venös durch einen Druckinfusor appliziert. Der Bolus wird beim Durchgang durch den Lungenkreislauf verbreitert und erreicht das Gehirn in unterschiedlicher Zeit und Konzentration – je nach physiologischem Zustand des Patienten. Zur Bestimmung des lokalen Blutflusses wird deshalb zusätzlich die arterielle Eingangsfunktion (AIF) benötigt, die den Konzentrations-Zeit-Verlauf des Kontrastmittels in den Arterien beschreibt. Die Berechnung des Blutflusses erfolgt durch die mathematische Entfaltung der Messkurve jedes Voxels mit der AIF. Es wurde eine neuartige Doppelecho-EPI Sequenz implementiert, bei der gleichzeitig Gradienten-Echo-EPI und Spin-Echo-EPI Bilder jeder Schicht aufgenommen werden. Gradienten-Echo und Spin-Echo sind unterschiedlich sensitiv für verschiedene Gefäßgrößen und erlauben damit Aussagen über die Gefäßqualität jedes Voxels.

Für die Qualität der First-Pass-Bolus Messung sind im Wesentlichen zwei Dinge entscheidend: die hochdosierte und schnellstmögliche Injektion des Kontrastmittels und die Vermeidung von Bewegungen des Patienten während der Aufnahme des dynamischen Datensatzes. Kleinere Bewegungen können durch mathematische Algorithmen kompensiert werden, wenn ausschließlich eine Verschiebung oder Drehung des Kopfes in der Bildschicht erfolgt. Findet die Bewegung jedoch senkrecht zur Schicht statt, ist die Messung unbrauchbar. Eine Wiederholung kann meist nicht erfolgen, da die zulässige Kontrastmitteldosis überschritten würde. Bei drei Patienten war deshalb die First-Pass-Messung nicht auswertbar. Insgesamt schwankte die Qualität der Messungen recht stark, da insbesondere die schnelle Bolusgabe nicht bei allen Patienten möglich war. Bei der Auswertung der Messung sind einige Punkte von Bedeutung, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

### *Bestimmung der Arteriellen Eingangsfunktion (AIF)*

Die AIF soll möglichst den Konzentrations-Zeit-Verlauf wiedergeben, wie er in den Arterien auftritt, die den Voxel mit Blut versorgen. Eine exakte Bestimmung wäre nur durch wiederholte intraarterielle Blutentnahme während der Messung möglich, wie sie bei der Positronemissionstomographie teilweise angewandt wird. Für unsere Untersuchung war dieses aufwändige und hochinvasive Verfahren nicht angemessen. Die AIF musste daher aus der Messung selbst gewonnen werden. Zur Bestimmung der AIF wurden Voxel nahe der mittleren Zerebralarterien verwendet, die durch einen automatischen Algorithmus markiert und dann per Hand ausgewählt wurden. Wie gut dies den wahren Verlauf der Konzentration in den Arterien wiedergibt, kann nicht abgeschätzt werden, auf keinen Fall liefert diese Messung absolute Konzentrationswerte. Daher ist die Quantifizierung des Blutflusses nicht möglich, die Perfusionswerte sind relativ und nicht direkt zwischen zwei Patienten vergleichbar.

Für alle gemessenen Voxel wird die gleiche Eingangsfunktion der versorgenden Arterien angenommen. Dabei wird nicht berücksichtigt, dass einzelne Gebiete von zwei oder mehr Arterien versorgt werden können, in denen der Bolus zu unterschiedlichen Zeiten ankommen kann. All diese Fehler sind zum einen schwer zu messen, zum anderen sind die Auswirkungen aufgrund der nachfolgenden Entfaltung der Messkurven nur schwer abschätzbar.

### *Bestimmung des Schwellwerts der Singulärwertzerlegung*

Der Schwellwert wurde per Hand festgelegt, indem die Oszillationen der entfalteten Residuumsfunktion in verschiedenen Regionen beurteilt wurden. Zusätzlich konnte durch die automatische Bestimmung der Oszillationsstärke für alle möglichen Schwellwerte der interessante Bereich eingegrenzt werden. Es wurde jedoch kein objektives Kriterium zur Schwellwertbestimmung angewandt. Ein zu hoher Schwellwert verfälscht die Bestimmung des Blutflusses als Maximum der entfalteten Kurve, da die Kurve geglättet wird und das Maximum

abnimmt. Die Änderung des berechneten Blutflusses mit dem Schwellwert ist ein weiterer Grund dafür, dass die Auswertung nur relative Werte ergibt.

#### *Störung der Blut-Hirn-Schranke*

Durch eine Extravasation des niedermolekularen Kontrastmittels wird der berechnete Wert des Blutvolumens verringert. Bei vier Patienten sorgte eine besonders starke Störung der BHS sogar für negative Werte des Tumorbloodvolumens, obwohl schon vor der Messung eine Dosis von 0,1 mmol/kg Gd-DTPA verabreicht wurde. Da der Einfluss der Extravasation demnach kaum zu verhindern ist, sollte sie in die mathematische Auswertung als zusätzlicher Modellparameter einbezogen werden. Damit lässt sich das Produkt aus Gefäßpermeabilität und –oberfläche errechnen [Doh00, Von00, Rob00]. Die Ergebnisse bezüglich der Wertigkeit dieser Messung bei Hirntumoren sind widersprüchlich, Roberts et al. berichten von einer hohen Korrelation zwischen Permeabilität der Tumorgefäße und Tumorgrad ( $R=0,83$ ), während Donahue et al. keine statistisch signifikante Korrelation feststellen konnten.

#### 3.2.3.1.3 Vergleich der Methoden

Die Vor- und Nachteile der einzelnen Techniken sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 13: Vergleich von Spin-Labeling und DSC-Technik zur Perfusionsmessung

	<b>Spin-Labeling</b>	<b>DSC</b>
<b>Vorteile</b>	nichtinvasiv, beliebig wiederholbar (vor KM-Gabe)	gutes SNR, hohe Auflösung möglich
	einfache Messung, keine Vorbereitung	liefert realtiven Blutfluss, Blutvolumen, mittlere Transitzeit und Permeabilität
	einfache Quantifizierung, perfusionsgewichtete Bilder sind sofort verfügbar	bis zu 15 Schichten messbar
<b>Nachteile</b>	schlechtes SNR, kann aber durch längere Messzeit verbessert werden	Kontrastmittelapplikation und hohe Injektionsgeschwindigkeit nicht bei allen Patienten möglich
	liefert nur Blutfluss	bedingt wiederholbar
	Quantifizierung nicht immer exakt	hoher Aufwand zur Datennachverarbeitung
	wenige Schichten, für großes Messvolumen sind mehrere Messungen nötig	Beeinflussung der Perfusion und der physiologischen Bluteigenschaften durch das KM möglich

Das Spin-Labeling und die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung haben in nahezu allen Punkten gegensätzliche Eigenschaften. Aufgrund des schlechteren Signal-Rausch-Verhältnisses ist Spin-Labeling am besten geeignet zur Darstellung von Krankheitsprozessen, die mit erhöhter Perfusion verbunden sind.

Besonders bei jungen Patienten mit hoher durchschnittlicher Durchblutung und kurzen Blutzirkulationszeiten sind die Spin-Labeling-Bilder von guter Qualität. Gerade bei Kindern ist die Nichtinvasivität als entscheidender Vorteil anzusehen, da diese meist ängstlich sind, und eine Kontrastmittelinjektion mittels eines Druckinfusors oft nur in sediertem Zustand durchgeführt werden kann. Das Gegenteil ist bei älteren Patienten der Fall: Lange Transitzeiten und altersbedingt niedrige Perfusion führen zu einer vergleichsweise schlechten Qualität der Spin-Labeling Messung. Der häufigste klinische Anwendungsfall für Blutflussmessungen bei älteren Patienten ist der Schlaganfall und damit die Darstellung von Hirnarealen mit erniedrigter Perfusion. Dabei muss die Perfusion im gesamten Gehirn gemessen werden, beim Spin-Labeling sind dazu mehrere Messungen nötig. Die First-Pass-Bolus Methode ist hier eindeutig die Technik der Wahl.

#### *Korrelation der Methoden*

Da die kontrastmittelbasierte Methode keine absoluten Flusswerte liefert, können zwischen unterschiedlichen Patienten nur Flussverhältnisse verglichen werden. Als Referenzregion wurde der durchschnittliche Blutfluss in der nicht erkrankten Hirnhemisphäre gewählt. Betrachtet man die Messwerte in den relativ großen Tumorregionen der Patienten, so ist die Korrelation der gemessenen Flüsse gut ( $R=0,83$ ). Auffällig ist jedoch das Abweichen der Verteilung von der erwarteten Identität bei hohen Blutflüssen (Abbildung 64). Spin-Labeling misst hier höhere Werte als die DSC-Methode. Dies liegt vermutlich an der systematischen Unterschätzung des Blutflusses in Geweben mit niedriger Durchblutung, wie zum Beispiel der weißen Hirnsubstanz. Wie bereits in Abschnitt 4.2.3.1.1 beschrieben, führt die lange Transitzeit in der weißen Hirnsubstanz zu kleineren berechneten Perfusionswerten als in Wirklichkeit. Dadurch wird auch der durchschnittliche Blutfluss im Gehirn unterschätzt, wodurch das Verhältnis Tumor/Hirn steigt. Dieser Effekt ist in den Histogrammen der Perfusionsbilder zu sehen (Abbildung 62). Während bei der DSC-Messung eine untere Grenze der Perfusion eines Voxels existiert, misst man beim Spin-Labeling auch Voxel mit Blutflüssen nahe 0 ml/100g·min. In der weißen Hirnsubstanz wurden bei den Messungen auch Werte deutlich unterhalb von 20 ml/100g·min bestimmt, die nicht im erwarteten Bereich liegen. Die Flussminderung muss also ein systematischer Effekt sein.

Die Zeitparameter und das Markierungsschema der Spin-Labeling-Sequenz bestimmen, welcher Blutfluss gemessen wird. Je länger die Wartezeit nach der Markierung bzw. nach dem Abschneiden des markierten Blutbolus ist, desto mehr verschiebt sich die Perfusionsgewichtung der Bilder zugunsten des mikrovaskulären Flusses und damit der Darstellung der Versorgung



des Gewebes. Die Zeitparameter der verwendeten Sequenz waren derart, dass die Spin-Labeling-Perfusionsbilder bei Patienten mit hoher durchschnittlicher Perfusion eher den Blutfluss auf Kapillarniveau darstellten. Bei Patienten mit geringerem Blutfluss befand sich ein Großteil des markierten Blutes noch in den Arterien und Arteriolen. Zur Unterdrückung der intraarteriellen Blutspins können in der Spin-Labeling-Sequenz Diffusionsgradienten eingefügt werden, die das Signal von fließendem Blut zerstören – so genannte Crusher-Gradienten. Werden Crusher-Gradienten benutzt, so misst man nur noch den Blutanteil, der zum Wasseraustausch mit dem Gewebe beiträgt. Man erhält dann ein perfusionsgewichtetes Differenzbild, das direkt die Versorgung des Gewebes widerspiegelt. Die Q2TIPS Markierungstechnik umgeht die Verwendung von Crusher-Gradienten durch das Abschneiden des markierten Blutbolus durch Sättigungspulse. Nach dem Absättigen des distalen Teils des Bolus fließt unmarkiertes Blut in die Arterien ein, und diese sind in den Differenzbildern ebenfalls nicht sichtbar. Die von uns gewählte Wartezeit zwischen Sättigung und Bildaufnahme war jedoch noch zu kurz – die Arterien waren nicht wieder mit vollständig unmarkiertem Blut gefüllt und tauchen in den Perfusionsbildern auf. Aus diesem Grund verbessert sich die Korrelation der Spin-Labeling-Perfusionsmessungen mit den Spin-Echo-DSC Messungen besonders stark nach dem Ausschluss der arteriellen Voxel.

Es ist ein großer Vorteil der Spin-Labeling-Technik, dass durch die Wahl der Zeitparameter der Sequenz und den Einsatz von Crusher-Gradienten kontrolliert werden kann, welcher Blutfluss zum Messsignal beiträgt. So ist ebenso möglich, venösen Blutfluss zu unterdrücken, indem das in Kopf-Fuss-Richtung fließende venöse Blut gar nicht markiert, oder vor dem Einfließen in das Zielvolumen abgesättigt wird. Diese große Flexibilität ist bei der DSC-Meßmethode nicht gegeben, hier kann nur die Bildgebungssequenz und das Kontrastmittel variiert werden.

### 3.2.3.2 Diskussion der Perfusionsmessung bei Hirntumoren

Die Perfusionsmessung bei Hirntumoren liefert wichtige Zusatzinformationen zur Einordnung und Gradierung des Tumors, zur Biopsieplanung und zur Therapiekontrolle [Don00, Aro94, Sug00]. Wie die verschiedenen Untersuchungen gezeigt haben, kann mittels konventioneller MR-Bildgebung nicht sicher zwischen den Malignitätsgraden, wohl jedoch anhand der Perfusion.

Bis dato existieren zwei Arbeiten, in denen die Perfusion von Tumoren mittels Spin-Labeling untersucht wurde. Gaa et al. zeigten, dass die Spin-Labeling prinzipiell zur Perfusionsbildgebung bei Hirntumoren geeignet ist [Gaa96]. Dabei wurde die EPISTAR-Markierung verwendet, die nur die Messung einer einzelnen Schicht erlaubt [Ede94a]. Bei einer kleinen Zahl von Patienten wurden die Spin-Labeling-Perfusionsbilder mit SPECT-Messungen qualitativ verglichen, eine Quantifizierung erfolgte nicht. Die zweite Arbeit von Silva et al. beschreibt die quantitative Blutflussbestimmung an Hirntumoren im Tiermodell [Sil00]. Dabei wurden Ratten 9L-Gliosarkomzellen implantiert, und der Blutfluss der eingewachsenen Tumoren quantifiziert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die quantitative Blutflussmessung zur Therapiekontrolle beim Einsatz antiangiogenetischer Medikamente geeignet scheint. Das Ziel unserer Studie war es, den Blutfluss in humanen Hirntumoren zu quantifizieren und die Ergebnisse bezüglich der Gradierung und Therapiekontrolle zu evaluieren.

Alle Sequenzen verwenden die EPI-Bildgebung zur Datenakquisition und relativ lange Echozeiten. Die Bildqualität von EPI-Sequenzen ist besonders im Bereich von Grenzflächen der magnetischen Suszeptibilität reduziert. So treten zum Beispiel im Bereich luftgefüllter Hohlräume starke Bildverzerrungen, Signalauslöschungen und Geisterbilder auf. Besonders im Kleinhirn und in der Umgebung des Gehörgangs machte sich dies negativ bemerkbar. Die Bildqualität kann verbessert werden, wenn die Dicke der gemessenen Schichten reduziert wird. Das Signal-Rausch-Verhältnis erforderte jedoch Schichtdicken von über 5 mm, so dass ungünstig gelegene Tumoren nicht untersucht werden konnten. Bei einem weiteren Fall, in dem keine Untersuchung möglich war, handelte es sich um einen Patienten mit einer Melanometastase. Das eingelagerte Melanin verkürzt die  $T_2^*$  –Relaxationszeiten im Tumor so drastisch, dass in den EPI-Bildern dort kein Signal messbar war.

Sowohl Spin-Labeling als auch die DSC-Methode sind zur perfusionsgewichteten Bildgebung von Hirntumoren geeignet. Die ausgeprägte Heterogenität der Perfusion innerhalb der einzelnen Tumoren mit unterschiedlich stark vaskularisierten Anteilen ist darstellbar. Beide Verfahren können zur Planung einer stereotaktischen Biopsie hilfreich sein, die aus dem malignesten Teil des Tumors erfolgen soll.

Die Korrelation der Messmethoden bei Tumoren war gut, der lineare Regressionskoeffizient lag bei  $R=0,83$ . Bei Tumoren mit sehr hoher Durchblutung weichen die Methoden wie bereits diskutiert voneinander ab. Die höchsten Tumorblutflüsse (TBF) wurden bei Patienten mit Glioblastomen und Metastasen gemessen. Die Untersuchungen zeigen, dass Perfusionsmessungen bei Hirntumoren von wesentlicher diagnostischer Bedeutung sind. So sind genaue Informationen über die Tumolvaskularisation sowohl hilfreich bei der diagnostischen Zuordnung von Hirntumoren als auch bei deren Gradierung. In mehreren Fällen, in denen mit konventioneller MR-Bildgebung nicht sicher zwischen einem Tumor oder einer andersartigen Pathologie unterschieden werden konnte, wies die Perfusionsmessung in die richtige Richtung.

### *Gradierung von Gliomen*

Die statistische Auswertung der Messergebnisse zeigt, dass alle signifikanten Unterschiede der Durchblutung zwischen den Tumorgruppen sowohl mittels Spin-Labeling als auch der DSC-Messung gleichermaßen nachweisbar waren. Das schlechtere Signal-Rausch-Verhältnis der Spin-Labeling Messung stellte keinen Nachteil dar, da die Tumorregion meist relativ groß war.

Die Ergebnisse bestätigen - in Einklang mit den Untersuchungen von anderen [Don00, Aro94] -

dass mittels Perfusionsbildgebung sicher zwischen einem niedriggradigen Gliom (NGG) und einem hochgradigen Gliom (HGG) unterschieden werden kann. Als Faustregel gilt, dass der mittlere Tumorblutfluss eines NGG unterhalb des durchschnittlichen CBF liegt, der eines HGG oberhalb. Dies ist insofern von Bedeutung, als der Anteil der nicht Kontrastmittel aufnehmenden HGG höher zu sein scheint als bisher vermutet. Solche nicht Kontrastmittel aufnehmenden malignen Gliome werden mit konventioneller MRT in der Regel in ihrer Malignität unterschätzt und dann möglicherweise einer falschen Therapie unterzogen. Ebenso signifikant ist die Abnahme der Perfusion der Resttumoren infolge einer Behandlung (z.B. Bestrahlung).

Die besten Messparameter sind der absolute Tumorblutfluss (ASL), sowie die Verhältnisse von Tumorblutfluss (ASL und DSC) und Tumorblutvolumen (DSC) zur weißen Hirnsubstanz bzw. zum Gesamthirn.

Eine absolute Quantifizierung des Tumorblutflusses mittels Spin-Labeling bringt keine Vorteile bei der Bestimmung des Malignitätsgrades. Die individuelle Durchblutung variiert zwischen den Patienten sehr stark und sinkt mit zunehmendem Alter. Im Verhältnis der Tumorperfusion zur Hirnperfusion sind die Malignitätsgrade besser getrennt als bei den Absolutwerten des TBF. Trotzdem ist Spin-Labeling das einzige Verfahren, dass nichtinvasiv überhaupt quantitative Flusswerte ermitteln kann.

#### *Kann Spin-Labeling die First-Pass-Bolus-Methode ersetzen?*

Wie die zahlreichen gezeigten Beispiele verdeutlichen, ist das Signal-Rausch-Verhältnis, und damit die Bildqualität und die erreichbare Ortsauflösung der First-Pass-Bolus-Messungen wesentlich besser als beim Spin-Labeling. Die Gabe von Kontrastmittel zur Darstellung der Schrankenstörung ist Teil jeder diagnostischen MR-Untersuchung von Tumorpatienten. Die Kontrastmittelgabe kann dann auch in Bolusform erfolgen und mit einer dynamischen Bildgebung kombiniert werden. Die Messung der Perfusion mittels Spin-Labeling hat gegenüber der DSC-Methode einen Kostenvorteil, da zur Darstellung der Anreicherung bereits eine Dosis von 0,1 mmol Gd-DTPA ausreicht. Ebenso entfällt die zeitaufwändige Auswertung der Daten auf einem externen Rechner, die dazu nötigen Routinen werden aber wahrscheinlich in zukünftigen MR-Tomographen implementiert sein. So bleiben für das Spin-Labeling im Wesentlichen drei Einsatzbereiche:

- Wenn die DSC-Methode nicht anwendbar ist, zum Beispiel bei Kontrastmittelallergien, schlechten venösen Zugängen oder Patienten, bei denen die Kontrastmittelgabe mittels Druckinfusor nicht möglich ist (z.B. Kindern), ist Spin-Labeling das einzig anwendbare Verfahren zur Perfusionsmessung.
- Als Ergänzungsverfahren kann Spin-Labeling zum Beispiel dazu eingesetzt werden, die relativen DSC-Blutflussmessungen auf Absolutwerte zu kalibrieren.

- Spin-Labeling kann sehr flexibel in eine Untersuchung integriert werden, solange noch kein Kontrastmittel gegeben wurde. Es sind keine weiteren Vorbereitungen nötig. Dadurch kann die Messung zum Beispiel bei der Erstuntersuchung eines Patienten mit einer unbekannten Raumforderung im Gehirn eingesetzt werden, und liefert die gleiche diagnostische Aussage.

Anders sieht die Situation auf MR-Tomographen mit 3 Tesla Grundmagnetfeldstärke aus. Das Signal-Rausch-Verhältnis steigt etwa proportional zur Feldstärke, verdoppelt sich also beim Übergang zu 3 Tesla. Zusätzlich verlängert sich die  $T_1$ -Relaxationszeit von Blut von 1200 ms auf 1700 ms, so dass die magnetische Markierung langsamer zerfällt. Dadurch erhält man ein höheres Differenzsignal bei Spin-Labeling, so dass sich das gesamte SNR etwa verdreifacht. Die Qualität der Spin-Labeling-Messung sollte dadurch deutlich steigen.

### 3.3 Dynamische Spin-Labeling-Angiographie bei zerebralen Gefäßerkrankungen

Neben der quantitativen Bestimmung des Blutflusses kann Spin-Labeling auch verwendet werden, um die Morphologie der Blutgefäße abzubilden. Damit können statische Projektionsangiogramme erzeugt werden [Dix86, Sar90]. Darüber hinaus ist es mittels Spin-Labeling auch möglich, die Dynamik des Bluteinstroms in die Gefäße darzustellen, ganz ähnlich der konventionellen Röntgen-Angiographie (DSA) [Wan91, Ede94b]. Dies war zuvor auch schon durch eine zeitaufgelöste Phasenkontrasttechnik möglich [Dum88]. Die beschriebenen Methoden wurden jedoch nie in klinischen Studien angewendet. In Kooperation mit dem DKFZ wurden Spin-Labeling-Sequenzen speziell für die dynamische Gefäßdarstellung entwickelt, getestet und optimiert [Gue01a, War01a, War01b, Gue02, Ama02]. Diese nichtinvasive Angiographiemethode wurde bei Patienten mit Gefäßverschlüssen oder –verengungen, sowie Gefäßmissbildungen erfolgreich eingesetzt. Die Grundlagen der Methode, Messergebnisse sowie die Perspektiven der dynamischen Spin-Labeling-Angiographie sind im folgenden Kapitel beschrieben.

#### 3.3.1 Prinzip der Dynamischen Spin-Labeling-Angiographie

Die dynamische Spin-Labeling-Angiographie (DSLA) funktioniert nach demselben Prinzip wie die digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Bei der DSA wird Kontrastmittel mittels eines Katheters direkt in eine Arterie injiziert und die Verteilung des Kontrastmittels durch die Aufnahme mehrerer Röntgenbilder in schneller zeitlicher Folge abgebildet. Dabei wird das Durchleuchtungsbild vor der Injektion des Kontrastmittels von den folgenden Aufnahmen digital subtrahiert und dadurch das Hintergrundsignal des statischen Gewebes eliminiert. Bei der dynamischen Spin-Labeling Angiographie wird das Kontrastmittel durch die magnetische Blutmarkierung ersetzt. Der wichtigste Unterschied zur DSA besteht darin, dass die magnetische Markierung aufgrund der Relaxation zerfällt und nur für einen kurzen Zeitraum von 1-2 Sekunden verfolgt werden kann. Abbildung 66 zeigt das Prinzip der DSLA.

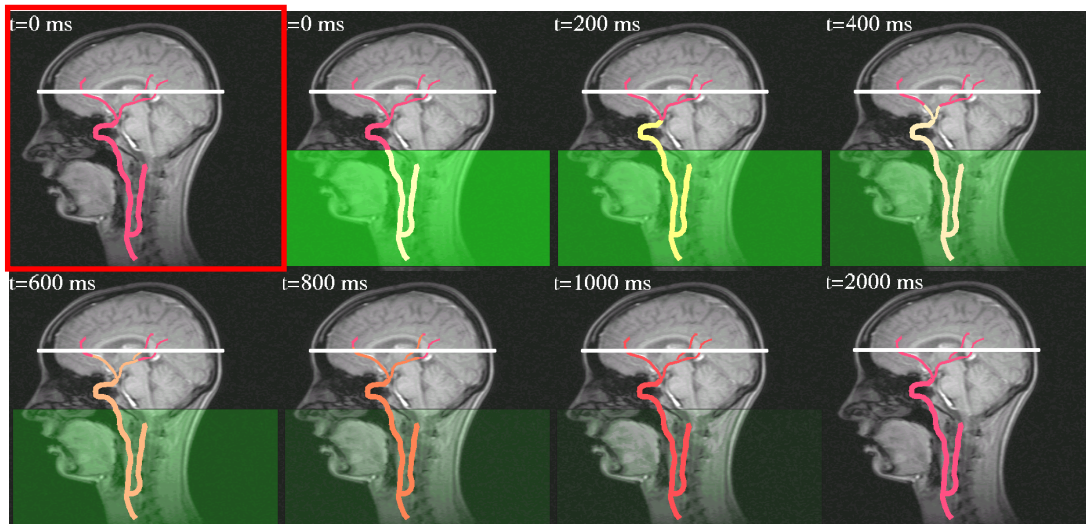


Abbildung 66: Prinzip der dynamischen Spin-Labeling Angiographie mit STAR-Markierung. Zum Zeitpunkt  $t=0$ s wird das Blut im grün dargestellten Bereich durch einen Inversionspuls markiert. Das markierte Blut wird in den nicht invertierten Bereich transportiert, wo es aufgrund der präparierten Magnetisierung nachgewiesen werden kann. Der Zerfall der Markierung ist farblich dargestellt, nach etwa 3 Sekunden ist wieder die Ausgangssituation erreicht.

Wie bei der Röntgenangiographie können nach der Markierung in schneller Folge Bilder aufgenommen werden, zum Beispiel mittels EPI-Bildgebung. Zur Eliminierung des statischen Gewebes wird eine zweite Messung ohne Markierungspuls subtrahiert. Im Abschnitt 2.4.1.2 wurden bereits die verschiedenen Markierungsmethoden beschrieben. Bei allen Messungen der Studie wurde die FAIR-Markierung verwendet, um Magnetisierungstransfereffekte auszuschließen. Im Gegensatz zur Darstellung in Abbildung 66 wird dabei Blut ober- und unterhalb der zu messenden Schicht markiert, so dass von oben in die Bildschicht einfließendes venöses Blut ebenfalls sichtbar wird.

Neben dem Zerfall der Markierung gibt es einen weiteren wichtigen Unterschied zwischen DSA und DSLA: durch die Anregungspulse bei der Bildgebung wird die Markierung zusätzlich vermindert. So zerstört die Bildgebung mit einem Anregungswinkel von  $90^\circ$  die gesamte Longitudinalmagnetisierung und damit die Markierung in der Bildschicht, somit ist die Aufnahme mehrerer Bilder unmöglich. Bei der Bildgebung mit einem kleineren Anregungswinkel wird die Markierung weniger schnell zerstört und es kann eine Folge von Bildern aufgenommen werden, allerdings ist das messbare Signal entsprechend niedriger. Die Aufnahme einer Folge von Bildern nach der Markierung mit kleinem Anregungswinkel wird auch als „Inflow Turbo-Sampling (ITS)“ bezeichnet [Gue01]. Abbildung 67 verdeutlicht den Unterschied zwischen der Einzelbildgebung und ITS.

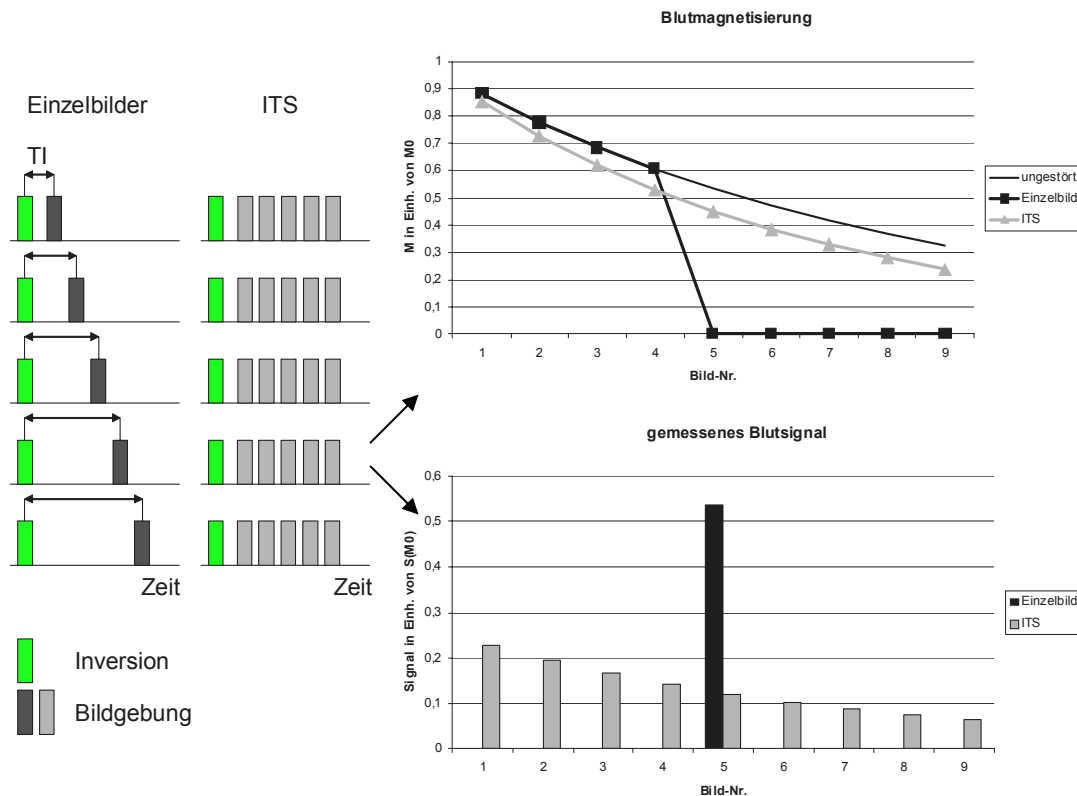


Abbildung 67: Vergleich zwischen Einzelbildmessung und Inflow Turbo-Sampling. Um eine Zeitserie aufzunehmen, kann bei mehreren Messungen die Inversionszeit TI variiert werden (linker Teil der Abb.). Beim ITS hingegen wird nach einem Inversionspuls eine ganze Bildserie mit kleinem Anregungswinkel aufgenommen. Durch die wiederholte Anregung wird der Zerfall der Markierung beschleunigt (rechts oben), ein Anregungswinkel von  $90^\circ$  wie bei den Einzelbildern zerstört die gesamte Blutmarkierung. Das Signal jedes ITS-Bildes ist geringer als das des entsprechenden Einzelbildes (rechts unten), das SNR der gesamten Bildserie ist jedoch besser, da in der gleichen Messzeit mehrere Messungen gemittelt werden können.

Um mit der Einzelbildgebung die Blutflussdynamik darzustellen, müssen mehrere Messungen mit verschiedenen Zeitverzögerungen zwischen Markierung und Bildgebung aufgenommen werden. Die nächste Messung kann nach etwa drei bis vier Sekunden erfolgen, da dann die Magnetisierung nach der Inversion wieder den Gleichgewichtszustand erreicht hat. Die ITS-Messung kann prinzipiell nach einer Aufnahme beendet werden, da die gesamte Zeitserie auf einmal aufgenommen wird. Das geringe Perfusionssignal macht es jedoch auch hier nötig, mehrere Messungen durchzuführen und zu mitteln. Dabei sollte die Sequenz auf den Herzschlag synchronisiert werden, um die Aufnahmen aus mehreren Messungen zu einer dynamischen Serie kombinieren zu können. Ursprünglich wurde die ITS-Technik zur Messung der mikrovaskulären Perfusion entwickelt, da sie bei gleicher Messzeit ein höheres SNR als mehrere Einzelschichtmessungen liefert.

### 3.3.2 Technische Realisierung und Akquisitionsmethoden

#### 3.3.2.1 EPI-DSLA mit reduziertem Field-Of-View (RFOV)

Bei der ITS-Technik ist die zeitliche Auflösung der Angiographie durch die Zeit gegeben, die zur Aufnahme eines Bildes benötigt wird. Mit der EPI-Bildgebung können 128 Zeilen innerhalb von 130 ms aufgenommen werden, das entspricht etwa 7,5 Bildern pro Sekunde. Abbildung 68 zeigt eine solche Messung.

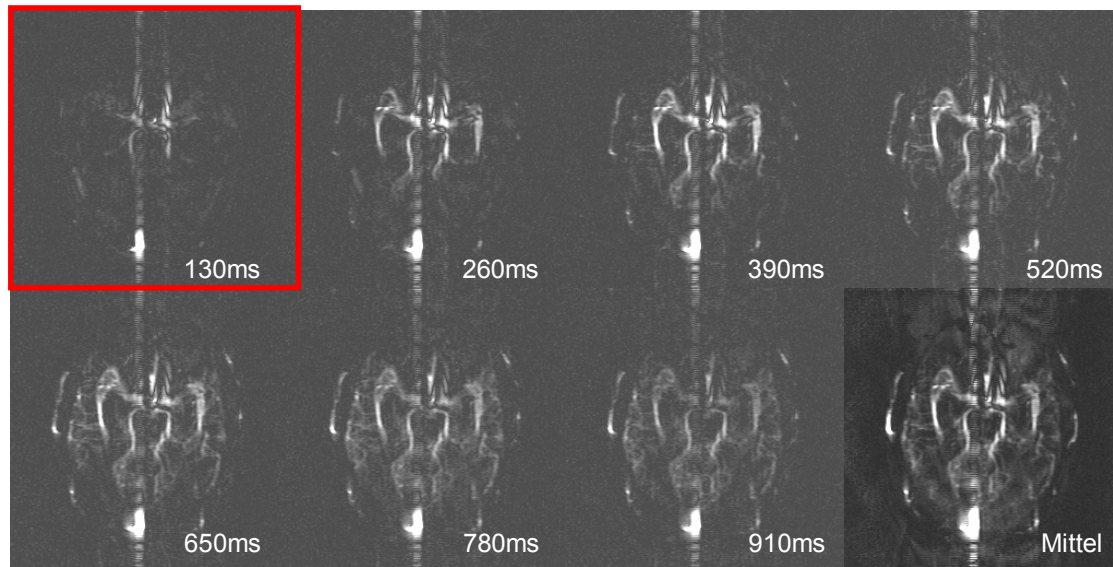


Abbildung 68: Dynamische Angiographie der Zerebralarterien auf Höhe des Circulus Willisii in transversaler Projektion. Die ersten sieben Bilder der Serie sind dargestellt, rechts unten die Mittelung aller Bilder. Messparameter: 128 Zeilen EPI-Bildauslese, TE 22 ms, Schichtdicke 40 mm, 50 Akq., Flipwinkel 25°, FOV 240 mm. Der Sinus sagittales erzeugt starke Flussartefakte.

Zur besseren Unterdrückung des statischen Gewebes wurde die Bildschicht nach dem Inversionspuls mehrfach abgesättigt. Es wurde die symmetrische Markierung nach dem FAIR-Prinzip benutzt (siehe 2.4.1.2), so dass auch der venöse Sinus sichtbar ist. Die EPI-Bildqualität ist insgesamt nicht befriedigend. Die Gefäße sind besonders in Phasenkodierrichtung verschmiert und artefaktbehaftet. Auch die Zeitauflösung von 130 ms genügt nicht, um den schnellen Blutfluss in einzelne Phasen aufzulösen. Um gleichzeitig die Zeitauflösung und die Bildqualität zu verbessern, wurden EPI-Sequenzen mit reduziertem Field-Of-View (RFOV) implementiert und getestet [War01a]. Abbildung 69 verdeutlicht das Messprinzip.



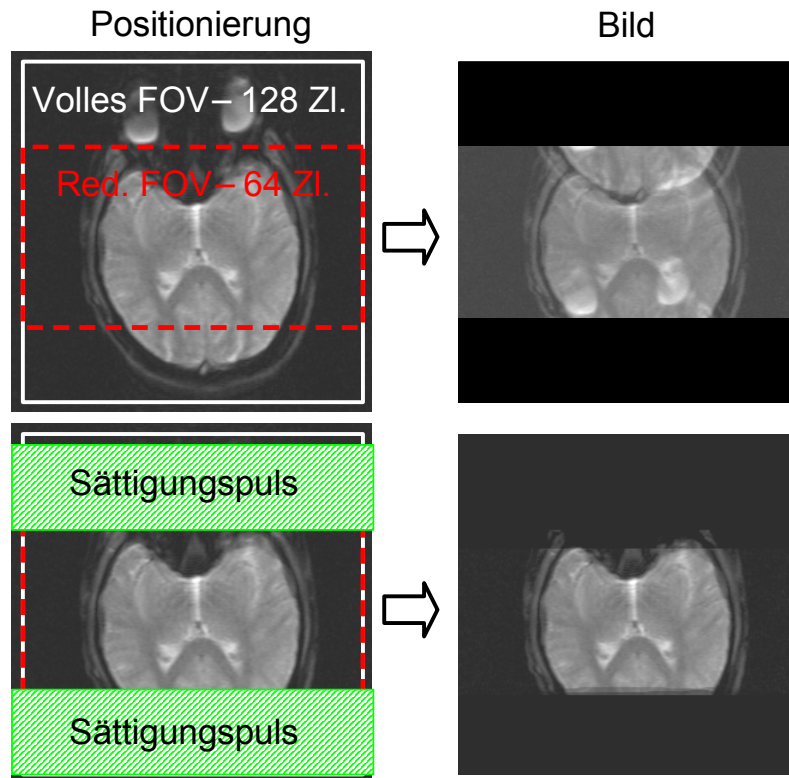


Abbildung 69: Messung bei reduziertem FOV. In Phasenkodierrichtung werden nur 64 statt 128 Zeilen aufgenommen. Dadurch wird die Echozeit und die Bildaufnahmezeit etwa halbiert. Die außerhalb des FOVs liegenden Objektbereiche führen zu Einfaltungen (oben rechts abgebildet). Durch regionale Sättigungspulse vor jeder Schichtanregung wird das Signal in den einfaltenden Objektbereichen unterdrückt (unten rechts).

Die Technik des reduzierten FOV nutzt aus, dass oft nur ein Teilbereich des Bildes von diagnostischer Relevanz ist. Der nicht interessierende Teil muss in der Regel trotzdem gemessen werden, da es sonst zu Einfaltungen entlang der Phasenkodierrichtung kommt (siehe Abb. 69). Wird aber die Longitudinalmagnetisierung in den einfaltenden Bereichen vor der Anregung zerstört, findet keine Einfaltung statt. Da nur ein Teil der Bildzeilen aufgenommen wird (meist die Hälfte), verringern sich die effektive Echozeit und die Gesamtzeit zur Bildaufnahme entsprechend. Die Technik verbessert somit die Zeitauflösung, und verbunden mit der kürzeren Echozeit gleichzeitig die Bildqualität, wie die Messung in Abbildung 70 zeigt.

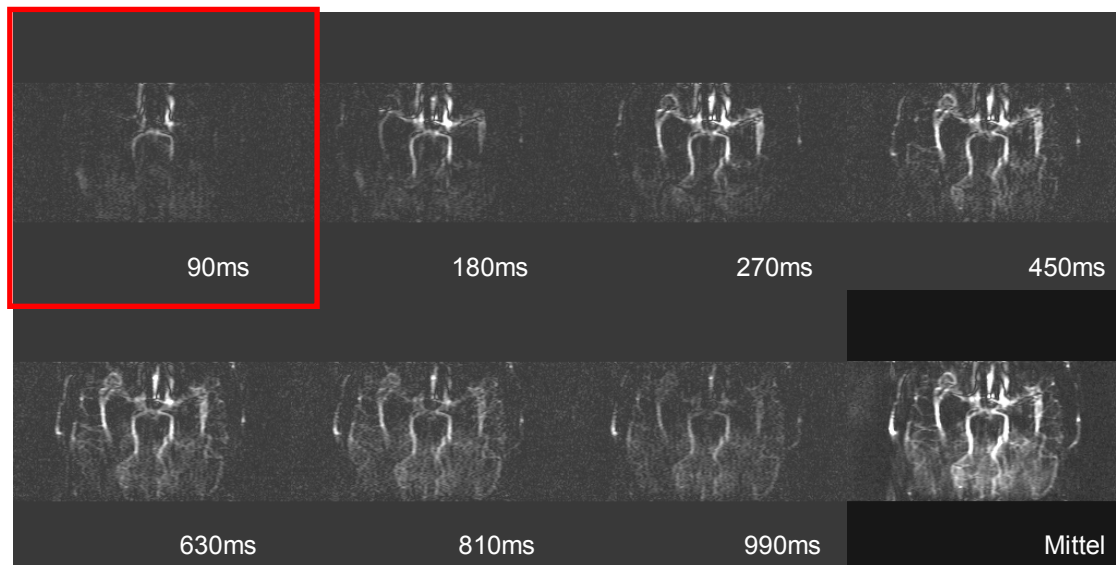


Abbildung 70: DSLA des gleichen Probanden wie in Abbildung 67, diesmal mit 64 Zeilen RFOV. Die effektive Echozeit sinkt von 22 auf 13 ms, die Zeitauflösung verbessert sich von 130 auf 90 ms. Durch das Absättigen des venösen Sinus verschwinden auch die Flussartefakte.

Das SNR der dynamischen Angiographien mit EPI-Bildgebung ist sehr gut, die Bildqualität und zeitliche Auflösung sind aber nicht für alle Anwendungen ausreichend. So füllen sich etwa die mittleren Zerebralarterien vom Carotis-Siphon bis weit über das M1-Segment hinaus innerhalb nur eines Bildes, also in weniger als 90 Millisekunden. Weitere Verbesserungen sind mit der EPI-Bildgebung nicht möglich.

### 3.3.2.2 DSLA mit segmentierter Datenakquisition

Eine Steigerung der zeitlichen Auflösung bedeutet eine Verkürzung der pro Bild verfügbaren Messzeit. In dieser kürzeren Zeit kann nur noch ein Teil der Bildzeilen aufgenommen werden. Für eine vollständige Bildserie sind dann mehrere Messungen nötig. Die nacheinander aufgenommenen Zeilen werden in einzelne Segmente unterteilt und verschiedenen Bildern zugeordnet. Abbildung 71 zeigt das Schema einer solchen segmentierten Angiographie-Sequenz.

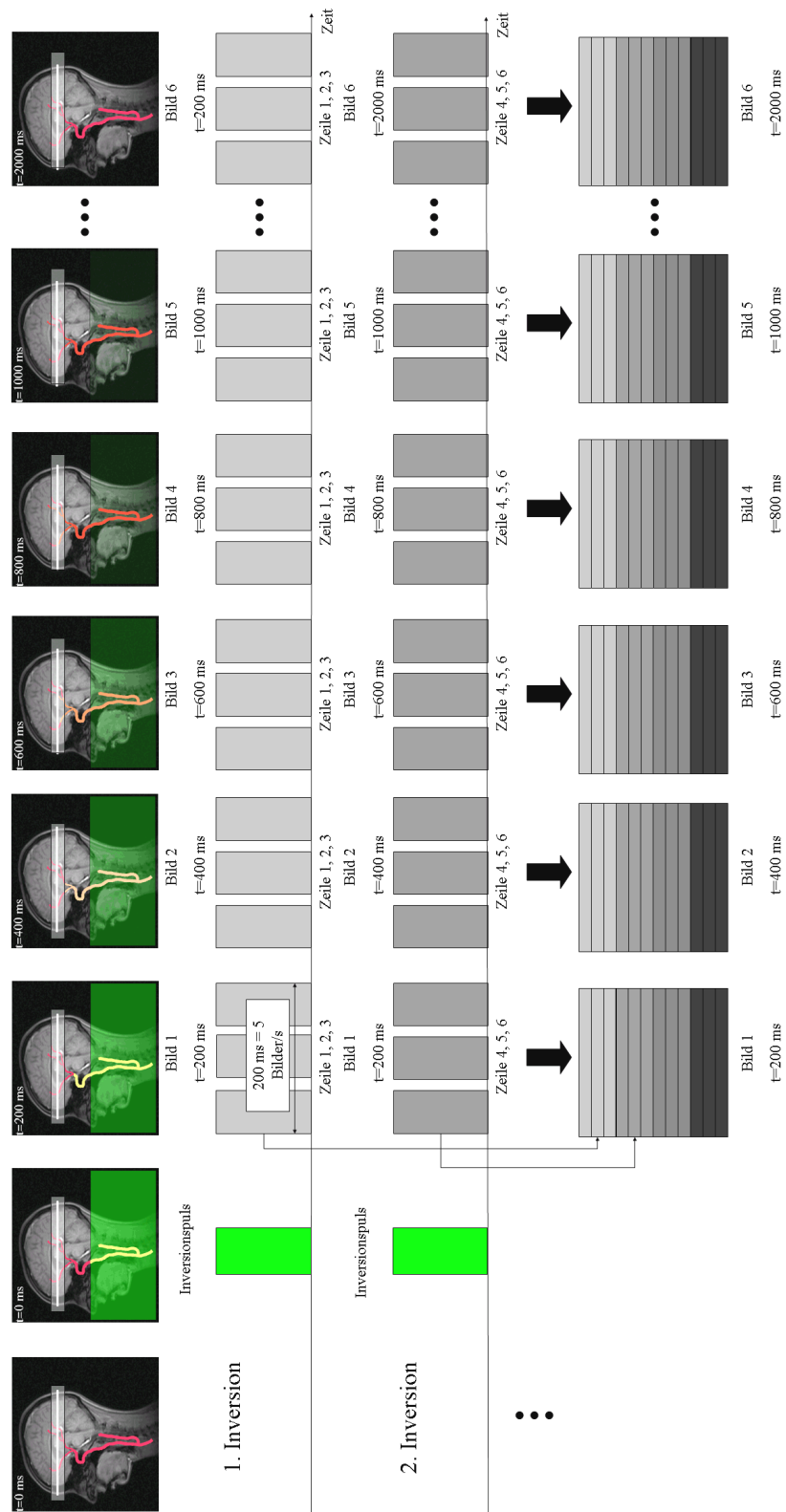


Abbildung 71: Schema einer DSLSA-Sequenz mit dreifacher Segmentierung. Nach jedem Inversionspuls werden drei Zeilen aller Bilder aufgenommen. Die dafür nötige Zeit bestimmt die zeitliche Auflösung der Messung. Anschließend werden die Bildzeilen aus verschiedenen Phasen zu einer Zeitserie kombiniert. Bei einer Matrixgröße von 256 sind 85 Messungen nötig. Die EPI-Messung entspricht dem Extremfall der 128-fachen Segmentierung.

Die Segmentierung bestimmt die zeitliche Auflösung und die minimale Messzeit eines vollständigen Datensatzes, wobei eine höhere Segmentierung eine schnellere Messung erlaubt, aber in gleichem Maße den zeitlichen Abstand zweier Bilder verlängert. Die Anzahl der pro Bild aufgenommenen Zeilen ist meist eine ungerade Zahl, um Bildartefakte zu vermeiden. Bei der Bildgebung können alle segmentierbaren Gradienten-Echosequenzen verwendet werden, also zum Beispiel FLASH, Spiralen oder auch TRUE-FISP. Theoretisch ist ebenso der Einsatz von Turbo-Spin-Echosequenzen möglich. Die Magnetisierungsdifferenz ändert dann bei jedem Refokussierungspuls die Phase, so dass möglicherweise Bildartefakte auftreten. Spin-Echosequenzen wurden bislang nicht getestet.

Zu einem vollständigen Bild werden Zeilen aus verschiedenen Markierungen kombiniert, die über einen Zeitraum von mehreren Minuten aufgenommen wurden. Es muss sichergestellt sein, dass die Blutflussdynamik nach jedem Markierungspuls identisch ist. Dies erfordert die Synchronisierung der Messung auf den Herzschlag des Patienten mittels EKG-Triggerung.

Die FLASH-Technik ist eine sehr einfache und robuste Bildgebungstechnik. Mittels FLASH kann eine Bildzeile in etwa 10 bis 15 ms aufgenommen werden, kurze Echozeiten unterhalb von 5 ms führen zu einer guten Bildqualität. Bei minimaler, das heißt 1-facher Segmentierung, können demnach bis zu 100 Bilder pro Sekunde erreicht werden. Die Messzeit für eine 256er Matrix beträgt dann allerdings 25 Minuten. Aus diesem Grund wurden praktikablere Sequenzen mit drei, fünf und siebenfacher Segmentierung implementiert, die Zeitaufösungen von 41 ms, 69 und 96 ms erlauben. Die minimalen Messzeiten betragen jeweils 8:30 min, 5:10 min und 3:40 min.

Zur weiteren Verkürzung der Messzeit wurden Sequenzen mit spiralförmiger Abtastung des Fourierraumes programmiert. Pro Bild werden dabei 16 Spiralarme statt 256 kartesische Zeilen im k-Raum aufgenommen, dadurch sinkt die minimal benötigte Messzeit. Die Spiralauslese hat den Vorteil einer kurzen Echozeit, sowie der guten Ausnutzung der maximalen Gradientenschaltgeschwindigkeit. Der Nachteil der Spiralbildgebung liegt darin, dass die Bilder nicht wie im kartesischen Fall direkt durch eine schnelle Fouriertransformation rekonstruiert werden können. Die aufgenommenen Daten müssen nach der Messung auf einen externen Rechner übertragen werden. Dort erfolgt die Umrechnung auf ein kartesisches Koordinatengitter („Gridding“) und die anschließende schnelle Fouriertransformation zur Bildrekonstruktion.

Bei nahezu gleicher Auflösung und gleichem SNR kann mittels Spiralauslese die Messzeit einer dynamischen Angiographie halbiert werden [Ama02]. Abbildung 72 zeigt den Vergleich beider Techniken bei gleicher Messzeit. In diesem Fall ist das SNR der Spiral-Messung besser als das der FLASH-Sequenz.

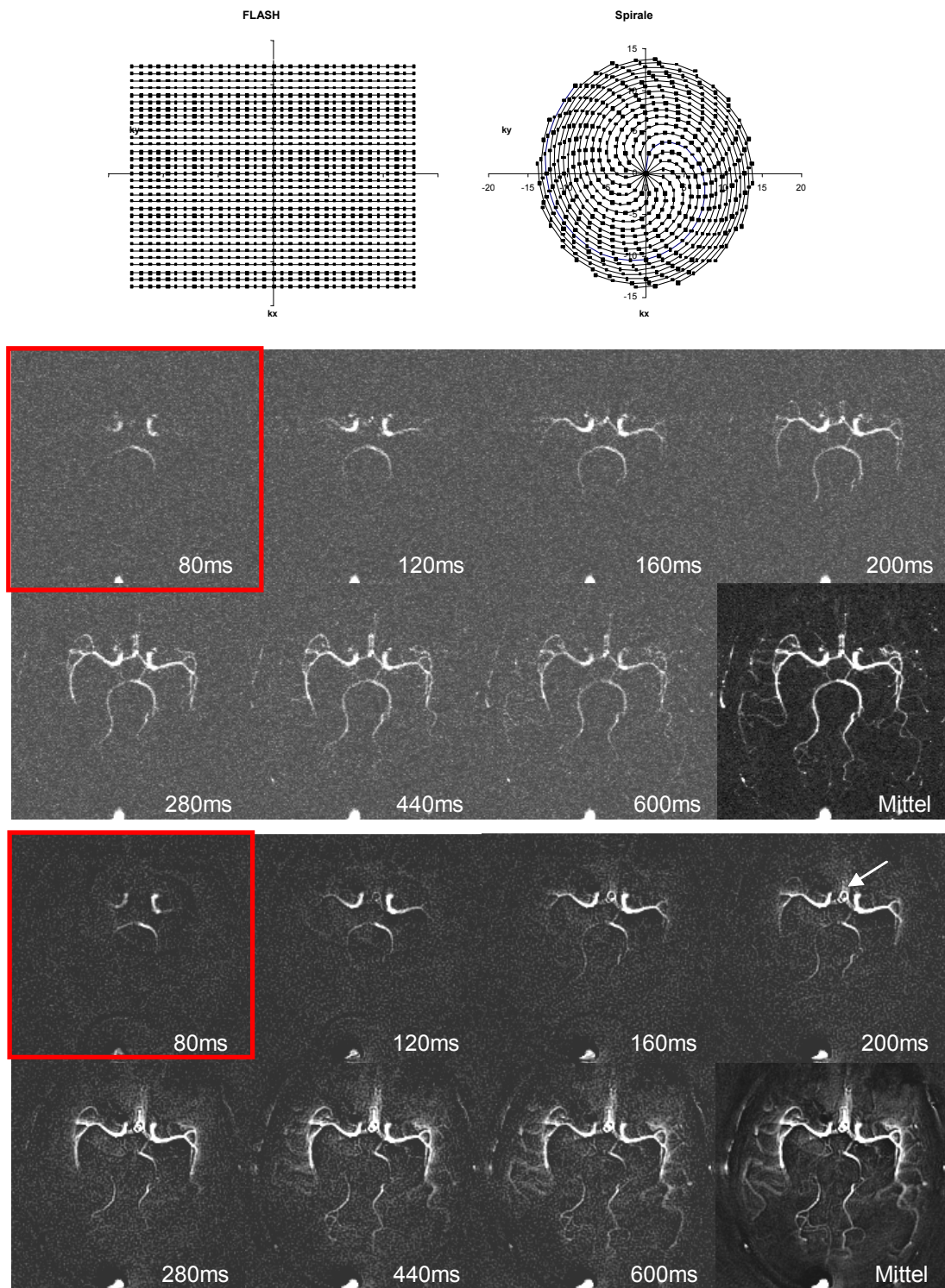


Abbildung 72: DSLA mit segmentierter Datenakquisition. Oben: Fouriertrajektorien FLASH und Spiralbildgebung. Mitte: FLASH-DSLA, Matrix 192x256, 3-fach segmentiert, 1 Akquisition. Unten: Spiral-DSLA, 16 Spiralarme, 2-fach segmentiert, 8 Akquisitionen. Beide Angiographien wurden mit 40 ms Zeitauflösung gemessen, 7 der jeweils 30 Bilder sind dargestellt. Die Messzeit betrug in beiden Fällen 6 Minuten. Bei der Spiralbildgebung zeigen sich Suszeptibilitätsartefakte in der Nähe luftgefüllter Hohlräume (Pfeil).



### 3.3.2.3 Dynamische 3D-Angiographie

Die bisher gezeigten Aufnahmen waren zweidimensional, sie bilden wie die DSA die Blutflussdynamik als Projektion auf die Bildebene ab. Es ist jedoch ebenso möglich, das Messprinzip auf eine dreidimensionale zeitaufgelöste Messung zu übertragen [War01c, Gue01a]. Die angeregte Schicht wird dafür zusätzlich in der Schichtselektionsrichtung fourierkodiert. Die Messzeit verlängert sich um den Faktor der Anzahl 3D-Partitionen. Die Zeit- und Ortsauflösung ändert sich beim Übergang auf die dreidimensionale Datenakquisition nicht. Abbildung 73 zeigt eine 3D-Flash-DSLA.

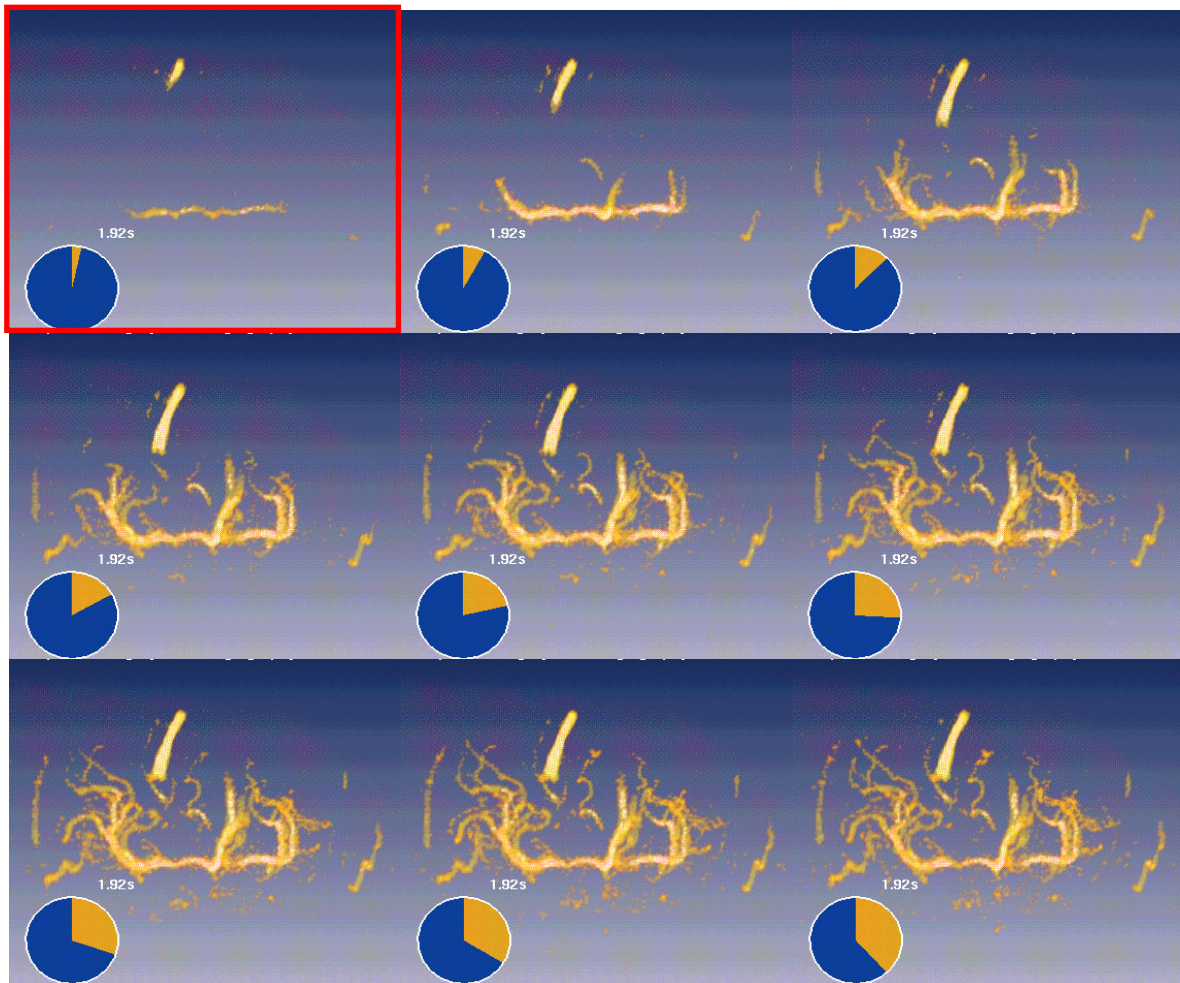


Abbildung 73: Volumen-Rendering einer 3D-DSLA der Hirnarterien mit siebenfach segmentierter FLASH-Auslese. Die Projektionsrichtung der Rekonstruktion kann beliebig gewählt werden. Die Zeitauflösung betrug 80 ms pro Bild, dargestellt sind die ersten 9 Bilder bis zum Zeitpunkt 720 ms. Es wurden 32 Partitionen bei 50 mm Schichtdicke aufgenommen, daraus ergab sich eine Voxelgröße von  $0,9 \times 0,9 \times 1,56 \text{ mm}^3$ . Die Messzeit lag bei 40 Minuten. Da die FAIR-Markierung verwendet wurde, ist der sagittale Sinus sichtbar, der sich von oben füllt.

Bis auf die Spiralbildgebung wurden alle Techniken auch für die dreidimensionale dynamische Angiographie eingesetzt. Dabei zeigten sich die gleichen Einschränkungen der EPI-Bildgebung wie im zweidimensionalen Fall, die Zeit- und Ortsauflösung sind unzureichend. Die 40-minütige Messzeit der 3D-FLASH-DSLA in Abbildung 73 kann bei gleicher Auflösung nicht weiter verkürzt werden. Wird die FLASH-Akquisition durch die schnellere Spiralbildgebung ersetzt, können zukünftig klinisch anwendbare Messzeiten von ca. 10-15 Minuten erreicht werden.

### 3.3.3 Material und Methoden

#### 3.3.3.1 *Patienten*

Es wurden 18 Patienten im Alter von 47-86 Jahren mit Stenosen bzw. Dissektionen einer Arteria carotis interna untersucht, ein 25-jähriger Patient mit einer Dissektion der Arteria basilaris, und 6 Patienten im Alter von 13 bis 51 Jahren mit arteriovenösen Malformationen (AVM). Bei allen Patienten war bereits eine Digitale Subtraktionsangiographie durchgeführt worden.

#### 3.3.3.2 *Untersuchungsprotokoll*

Alle Untersuchungen wurden auf einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (Siemens Magnetom Vision) in der Sende-/Empfangs-Kopfspule durchgeführt. Der Kopf des Patienten wurde durch ein Vakuumkissen fixiert. Zur Triggerung wurde ein drei Elektroden-EKG (Bruker) mit aktiver Verstärkung verwendet.

Bei allen Patienten wurden als erstes Übersichtsaufnahmen (Scout) in drei orthogonalen Orientierungen gemessen, auf denen die nachfolgenden Messungen positioniert wurden. Alle weiteren Messungen wurden stets in streng transversaler Schichtführung durchgeführt. Zunächst erfolgte die Messung von Protonen und T2-gewichteten Bildern des gesamten Hirns in einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TE 22/90 ms, Turbofaktor 5, weitere Parameter siehe 4.2.1.2).

Anschließend wurde eine 3D-Einstromangiographie der intrakraniellen Gefäße im interessierenden Bereich gemessen. Die Parameter der MRA waren: FOV 220 mm, Matrix 512x512, TE 5,3 ms, TR 22 ms,  $\alpha=20^\circ$ , Blockdicke 48 mm, 48 3D-Partitionen interpoliert auf 96 Partitionen, effektive Voxelgröße 0,43 x 0,43 x 0,5 mm. Die weiteren Messungen unterschieden sich für die Patientengruppen.

### 3.3.3.2.1 Patienten mit Stenosen oder Dissektionen

Es wurden zwei EKG-getriggerte DSLA-Messungen durchgeführt, eine Messung auf Höhe des Circulus Willisi und eine zweite auf Höhe des Karotissiphons.

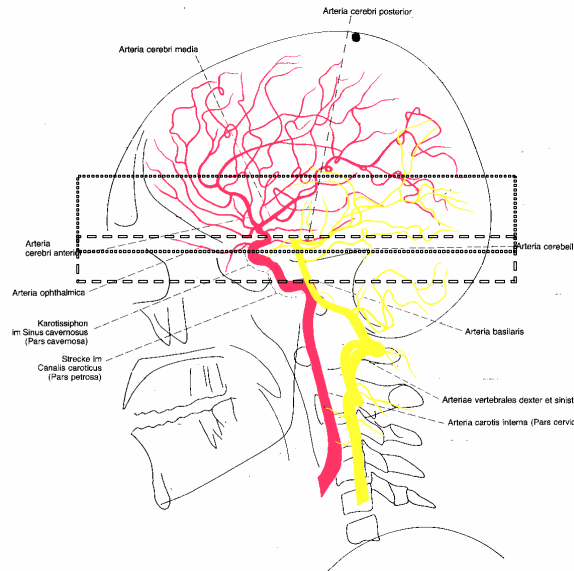


Abbildung 74: Schichtpositionierung der DSLA-Messungen. Der dickere Block deckt den Circulus Willisi ab, der dünnere darunter liegt auf Höhe des Karotissiphons.

Die Parameter der DSLA-Sequenzen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 14: Parameter der dynamischen Spin-Labeling-Angiographien

Parameter	DSLA Circulus Willisi	DSLA Karotissiphon
Datenakquisition	3-fach segmentierte FLASH	
Schichtdicke	40 mm	30 mm
Echozeit TE	6,1 ms	
Zeitauflösung	41 ms	
Bildanzahl	40 (entspr. 1,6 Sekunden)	
Anschließende Wartezeit	500 ms	
Anregungswinkel	10°	
FAIR-Inversionsdicke	70 mm	
Pseudo-Inversionswinkel	2000°	
Field-of-View	230 mm	
Matrixgröße	256x256	
Mittelungen	2	1
Messzeit (EKG-Trigg.)	≥ 9 min 30s	≥ 4 min 50 s



Als letztes wurde eine Spin-Labeling Sequenz zur Quantifizierung des zerebralen Blutflusses im Gehirn gemessen. Dabei wurde die optimierte Q2TIPS-Sequenz mit den gleichen Parametern wie bei der Messung der Hirntumoren im Abschnitt 4.2 verwendet. Die mittlere der drei transversalen Schichten wurde auf Höhe der Seitenventrikel positioniert.

#### 3.3.3.2.2 Patienten mit AVM

Bei den Messungen arteriovenöser Malformationen wurde die gleiche DSLA-Sequenz wie zur Messung im Circulus Willisi verwendet, lediglich die Schicht- und Inversionsdicken wurden an die Größe des Angioms angepasst. Anschließend wurde eine kontrastmittelverstärkte 3D-TurboFLASH-Sequenz (MP-RAGE) gemessen, die zur Bestrahlungsplanung oder Verlaufskontrolle nach einer Bestrahlung benötigt wurde. Die Parameter waren identisch mit den Werten in Tabelle 7 Abschnitt 4.2.1.2

#### 3.3.3.3 *Auswertung*

Zunächst wurden die DSLA Messungen qualitativ mit den Darstellungen der digitalen Subtraktionsangiographien verglichen. Bei den Patienten mit einseitigen Karotisstenosen wurden auch quantitative Parameter bestimmt: die Zeitverzögerung der Gefäßanflutung zwischen der betroffenen und der gesunden Seite und die Seitendifferenz des durchschnittlichen zerebralen Blutflusses in der quantifizierten Spin-Labeling-Perfusionsmessung. Diese Parameter wurden mittels eines nichtparametrischen Tests nach Kendall auf signifikante Korrelation zum Stenosegrad getestet, wobei ein  $P < 0.05$  als signifikant galt.

### 3.3.4 Ergebnisse

#### 3.3.4.1 *Darstellung der Hämodynamik hinter Stenosen und Dissektionen*

Die folgenden drei Beispiele zeigen die Anwendung der DSLA zur Darstellung der Kollateralisierung. Zum Vergleich sind jeweils Bilder der digitalen Subtraktionsangiographie des Patienten abgebildet. Dabei wird nur auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Darstellung der Hämodynamik eingegangen, die Auflösung und Kontrastierung der Gefäße ist bei der DSA in jedem Fall sehr viel besser als beim Spin-Labeling. Für alle dynamischen Spin-Labeling-Angiographien ist dabei auch die Mittelung aller Bilder der Serie abgebildet, die etwa einer MIP-Rekonstruktion einer TOF-MRA in transversaler Projektionsrichtung entspricht.

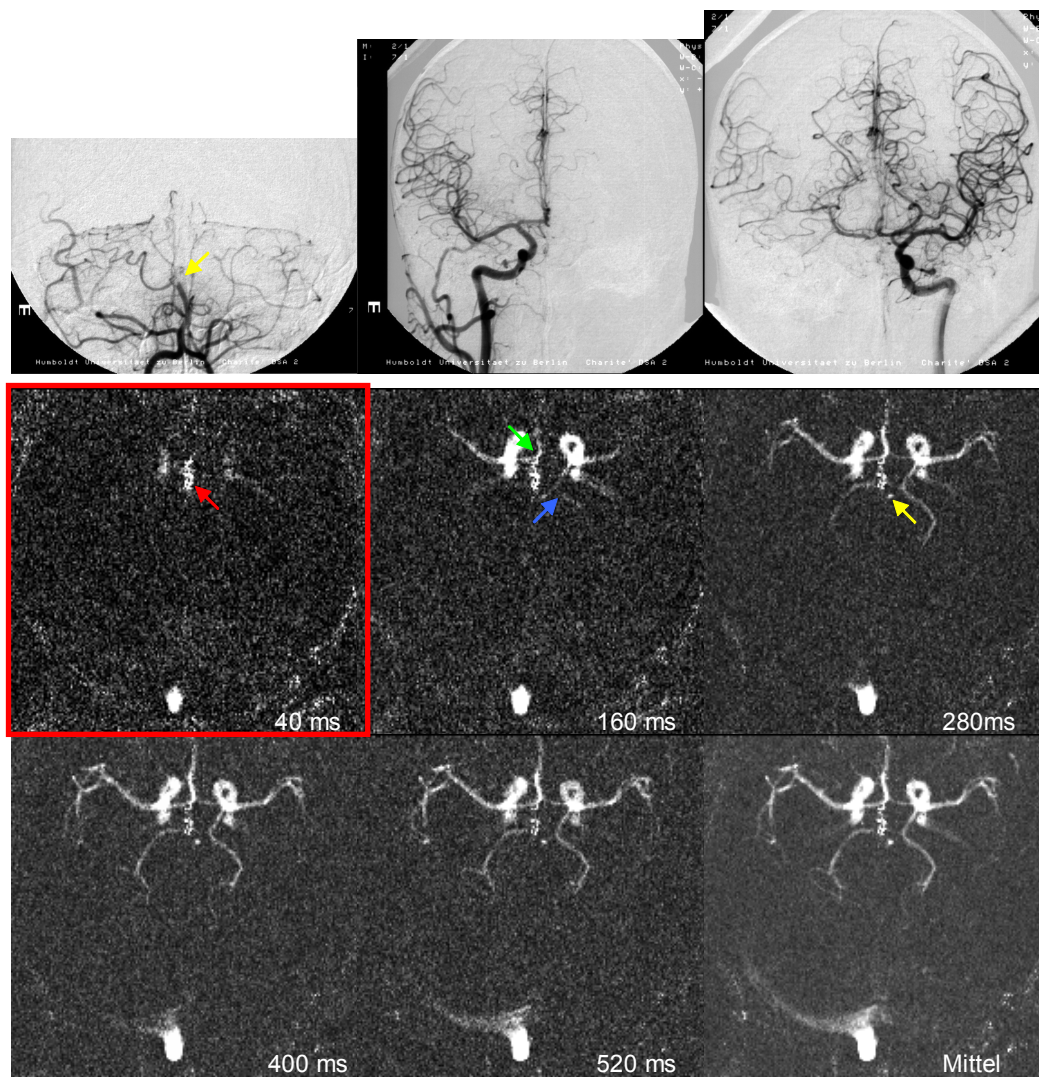
*Patient 1: Dissektion am Kopf der Arteria basilaris*

Abbildung 75: Patient mit einer Dissektion am Kopf der Arteria basilaris (vollständiger Verschluss).

Oben: DSA VAG rechts AP, ACC rechts AP, ACC links AP. Unten: 5 Phasen der DSLA und Mittelung aller Bilder. Der Basilariskopf ist durch den Restfluss in der DSLA als isolierter Punkt sichtbar (gelber Pfeil). Übereinstimmend ist in der DSA und der DSLA zu erkennen, dass das gesamte hintere Strombahngebiet ausschließlich von der linken Carotis über die linke Arteria communicans posterior versorgt wird (blauer Pfeil). Die rechte A. communicans posterior ist wahrscheinlich nicht angelegt. Die Ateriae cerebri anteriores werden hauptsächlich über die rechte Arteria communicans anterior versorgt (grüner Pfeil). In allen Bildern ist ein Artefakt sichtbar, der von der Phasenkorrektur der Bilder herrührt (roter Pfeil).

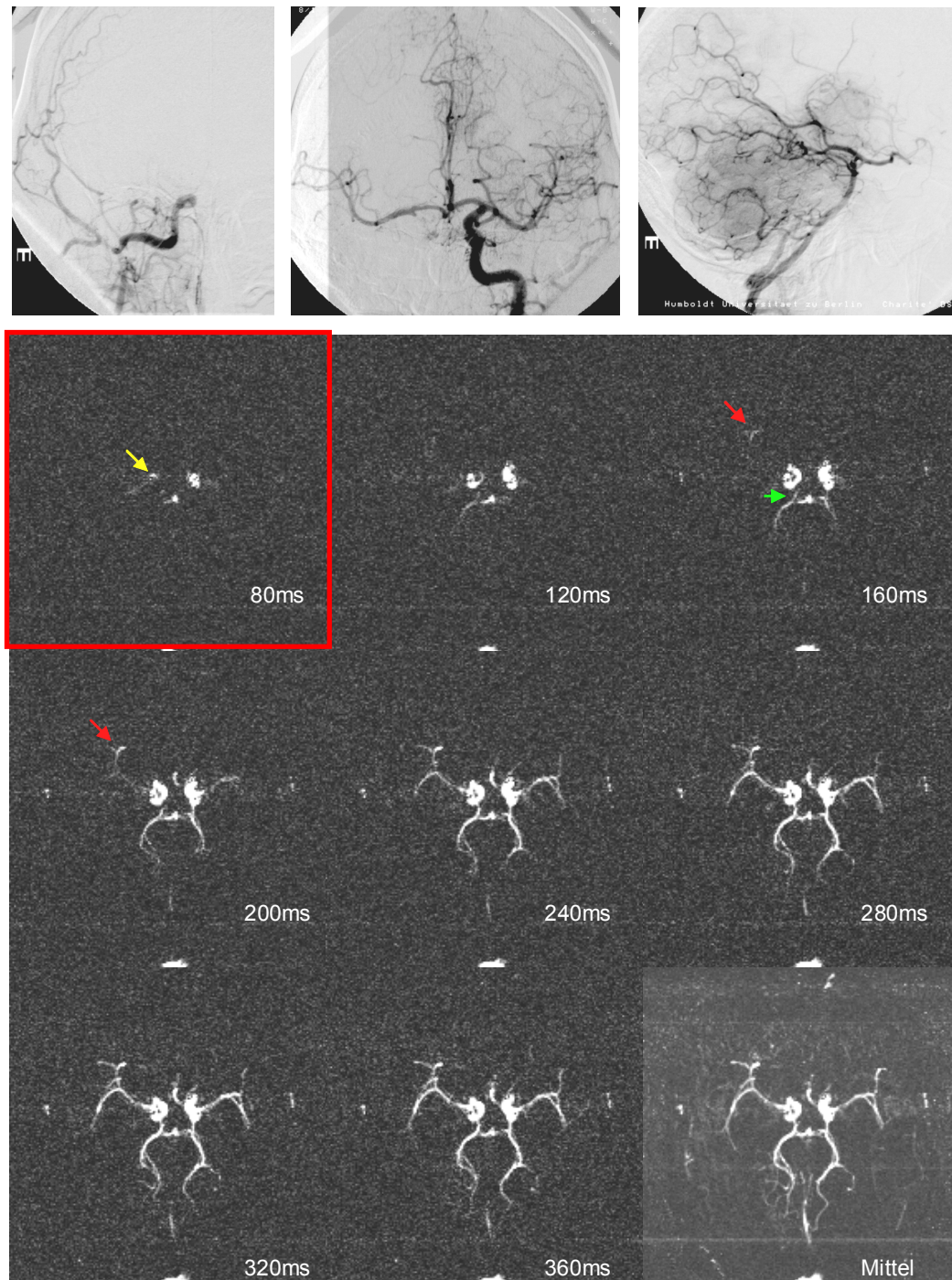
*Patient 2: Dissektion der rechten A. carotis interna (75% Lumeneinengung)*

Abbildung 76: Oben: DSA, ACC rechts LAT., ACI links AP, VAG links LAT. Darunter: DSLA. Deutlich ist Restfluss in der rechten ACI (gelber Pfeil) zu erkennen, im Vergleich zur linken Seite füllt sich das Gefäß jedoch verzögert. Die Blutversorgung der rechten Seite wird durch retrograden Fluss in einem Ast der A. cerebri media unterstützt (roter Pfeil). Über die A. communicans posterior rechts fließt Blut vom hinteren ins vordere Strombahngebiet (grüner Pfeil). Die DSA zeigt Crossflow von der linken zur rechten Seite, in der DSLA ist die rechte A. communicans anterior dagegen nicht zu sehen, obwohl sie in der Schicht lag.



*Patient 3: Verschluss der linken, 90%ige Stenose der rechten A. carotis interna*

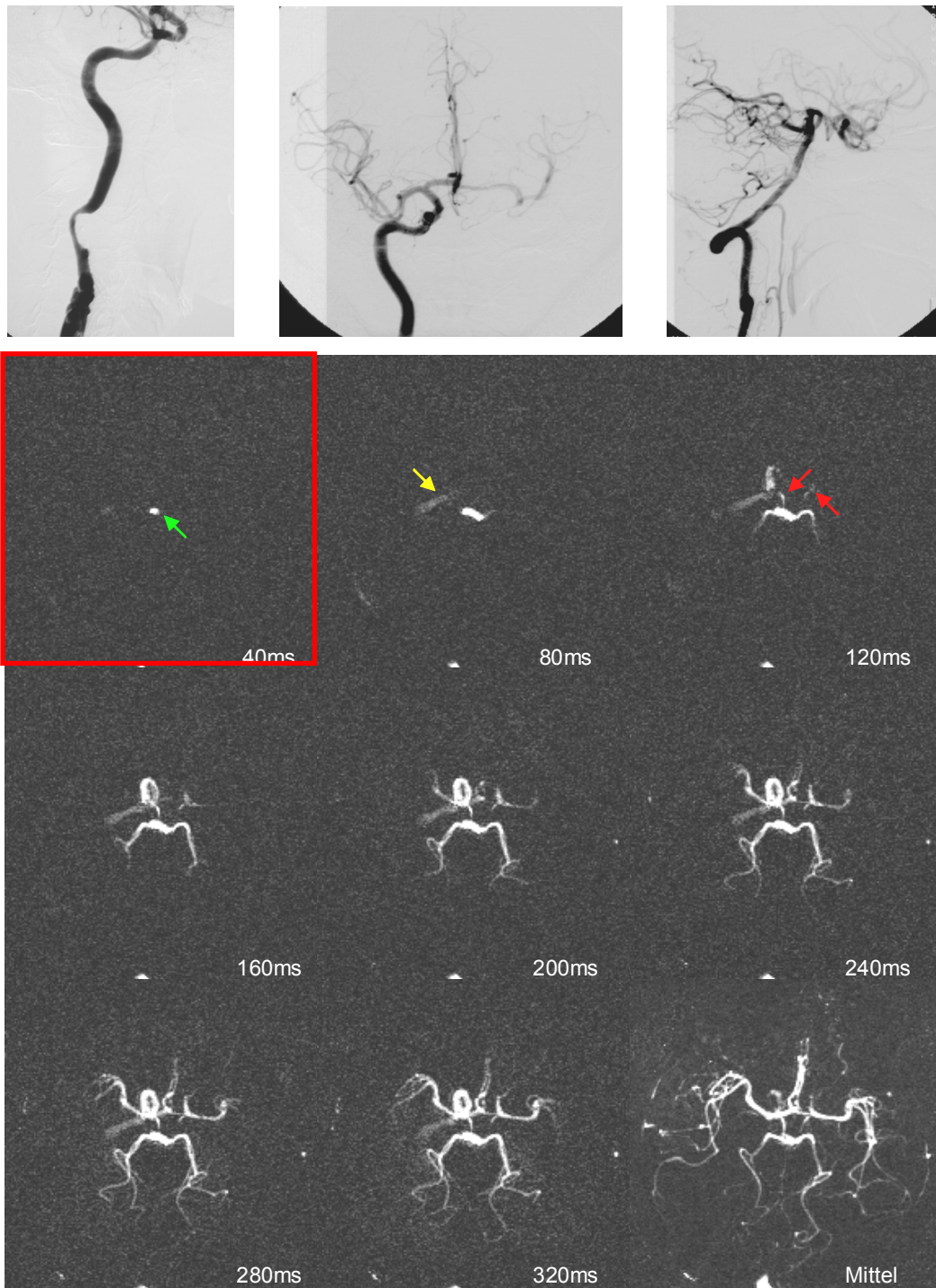


Abbildung 77: Oben: DSA, ACC rechts LAT, ACC rechts AP, VAG rechts LAT. Darunter DSLSA. Zuerst füllt sich die A. vertebralis (grüner Pfeil), erst später die rechte Carotis interna (gelber Pfeil). DSA und DSLSA zeigen, dass in beiden A. communicantes posteriores Blut vom hinteren ins vordere Strombahngebiet fließt (rote Pfeile). Die Flussrichtung in der A. communicans anterior ist in der DSLSA nicht einschätzbar, die DSA zeigt Cross-Flow auf die linke Seite.

Messung der Bolusankunftszeiten

Patient 4: 95%ige Stenose der rechten A. carotis interna vor und nach Endarterektomie

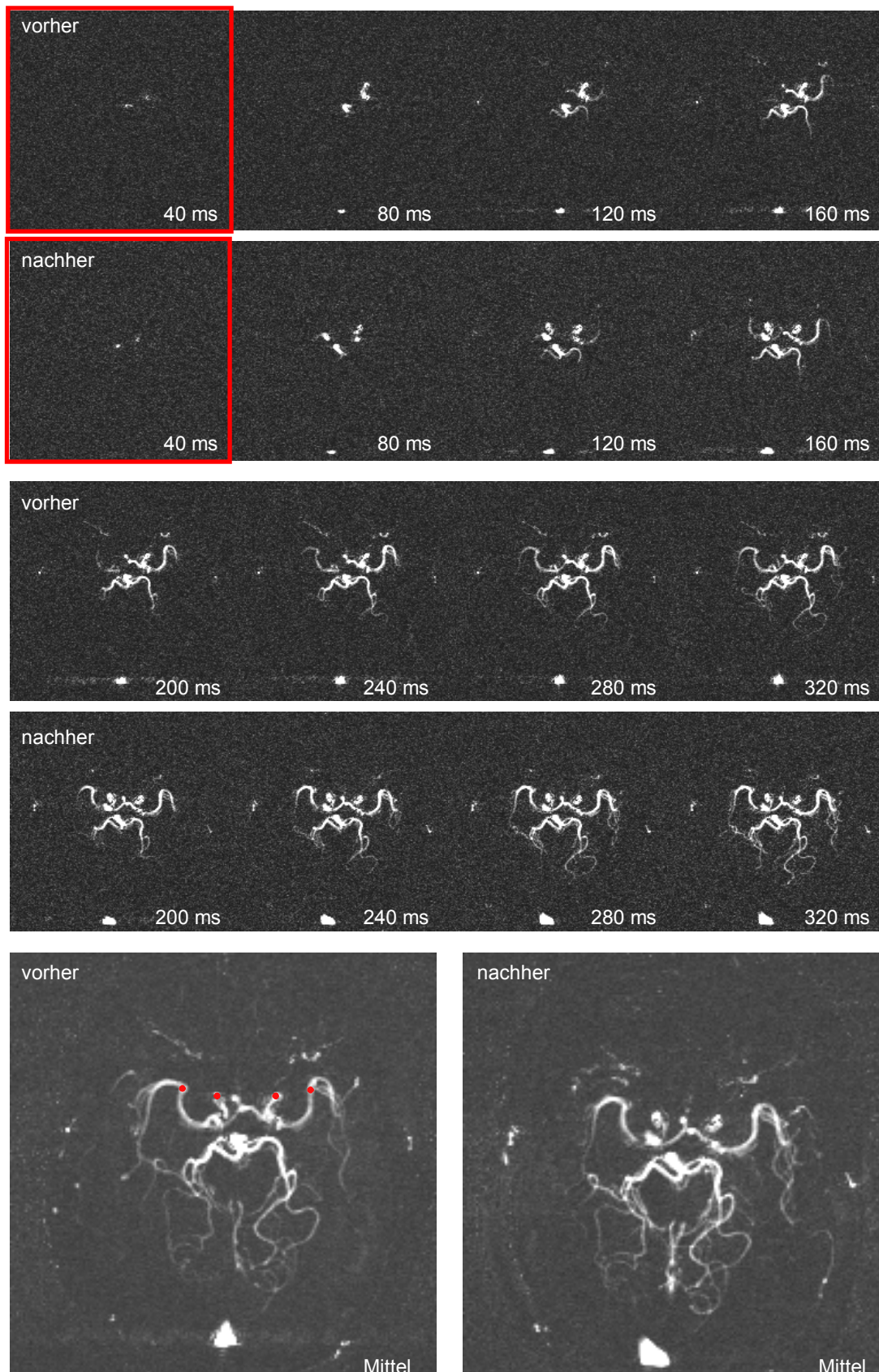


Abbildung 78 (vorige Seite): DSLA-Vergleich vor und nach Endarterektomie. Vor der Operation ist ein deutlicher Unterschied zwischen der Anflutung der rechten und linken Seite zu erkennen. Zur quantitativen Auswertung der Ankunftszeiten wurde der Signalverlauf in 4 ROIs bestimmt (rot markiert): in den A. cerebri mediae, sowie im Karotissiphon. Zur exakten Zeitmessung im Siphon wurde die DSLA auf Höhe des Karotissiphons verwendet, die ROIs sind nur zur Übersicht im gleichen Bild eingezeichnet.

Die Abbildung 78 zeigt die DSLA-Messungen eines Patienten mit einseitiger ca. 95-prozentiger Stenose der rechten Carotis interna. Die folgende Abbildung zeigt die gemessenen Signalkurven in den rot markierten Regionen.

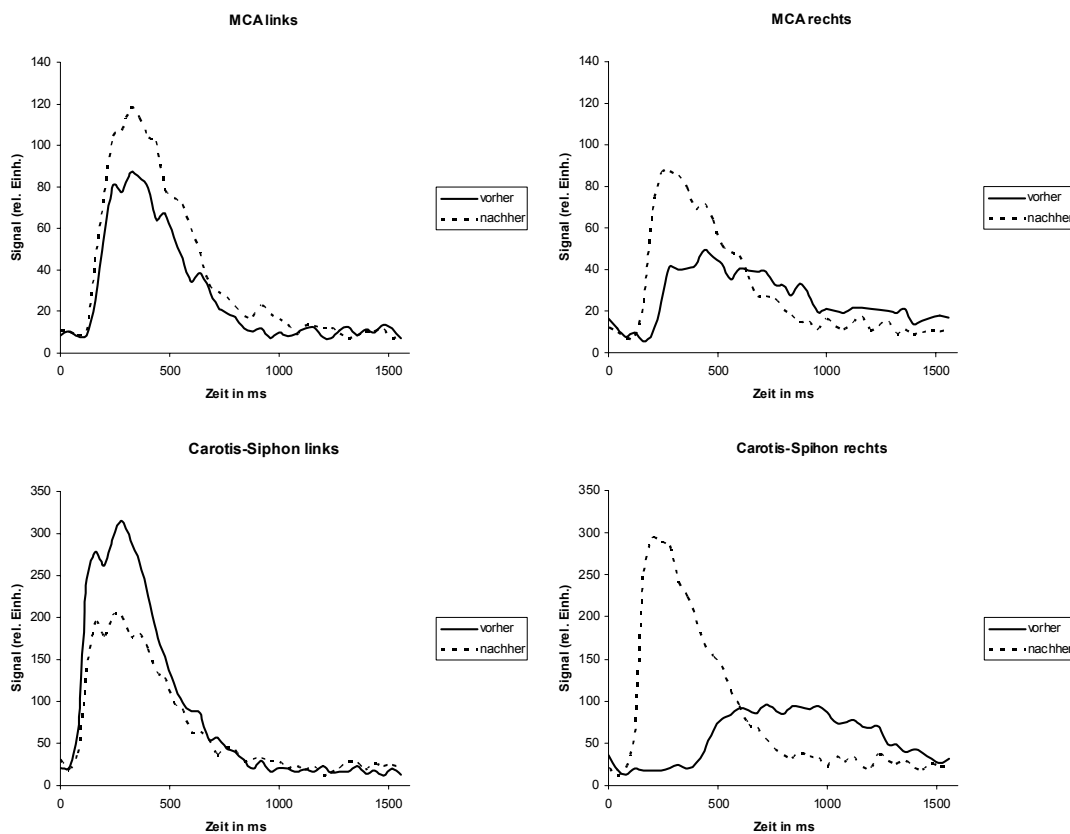


Abbildung 79: Ankunftszeiten des Blutbolus vor und nach Endarterektomie. Oben: Seitenvergleich gemessen in der A. cerebri media an der Bifurkation, darunter gemessen im Karotissiphon. Auf der betroffenen Seite zeigt sich sowohl in der MCA als auch deutlicher noch im Siphon ein Unterschied der Ankunftszeiten, der Bolus ist verzögert. Nach der Operation füllen sich die Gefäße links und rechts wieder gleichzeitig.

Zur genauen Quantifizierung der Zeitverzögerung wurden für die rechte und linke Seite die Zeitpunkte bestimmt, zu denen das Signal 50% der Maximalamplitude erreicht hatte, anschließend wurde die Differenz dieser zwei Zeiten gebildet. Aus der Spin-Labeling-Messung zur Quantifizierung des zerebralen Blutflusses wurde die durchschnittliche Perfusion der rechten und linken Hirnhemisphäre sowie deren Differenz bestimmt. Alle Messergebnisse fasst die folgende Tabelle zusammen.

Tabelle 15: Messergebnisse bei einseitigen Carotis-Stenosen

Patient	Alter [Jahre]	Stenosegrad	Verzögerung MCA [ms]	Verzögerung Siphon [ms]	CBF stenosierte Seite [ml/100g·min]	CBF andere Seite [ml/100g·min]	CBF Differenz [ml/100g·min]
1	64	0.45	20	40	75.9	70.8	-5.1
2	61	0.6	-25	25	56.5	57.9	1.4
3	63	0.7	74	139	89.7	88.0	-1.7
4	68	0.72	49	164	56.6	53.4	-3.2
5	56	0.75	0	0	73.4	76.2	2.8
6	69	0.75	41	41	71.1	71.4	0.3
7	87	0.75	0	48	78.1	79.8	1.7
8	49	0.8	20	48	82.8	71.6	-11.2
9	56	0.8	-24	0	61.7	57.7	-3.9
10	52	0.84	160	303	68.2	60.0	-8.2
11	58	0.85	107	49	89.0	77.8	-11.2
12	74	0.85	320	600	64.5	60.1	-4.5
13	70	0.85	64	64	60.5	54.0	-6.5
14	68	0.89	800	508	74.2	63.2	-10.9
15	63	0.9	280	168	76.4	66.9	-9.5
16	58	0.9	320	375	61.9	54.7	-7.2
17	73	0.92	100	200	76.1	76.6	0.6
18	62	0.95	80	224	72.1	70.0	-2.2

Ab einem Stenosegrad von 80% steigen die Verzögerungszeiten merklich an. Der nichtparametrische Test nach Kendall (Kendall's Tau) ergibt eine signifikante Korrelation zwischen Stenosegrad und der Verzögerungszeit in der MCA ( $P=0,010$ ), sowie zwischen Stenosegrad und Verzögerung im Karotissiphon ( $P=0,008$ ). Die Differenz der Blutflusswerte zeigte keine signifikante Korrelation zum Stenosegrad ( $P=0,158$ ), wohl aber zur Verzögerungszeit in der MCA ( $P=0,023$ ).

Das Ergebnis der Blutflussmessungen überrascht. Bei hohen Stenosegraden wird auf der betroffenen Seite ein erhöhter Blutfluss gemessen. Abbildung 80 zeigt ein Beispiel einer solchen Messung.

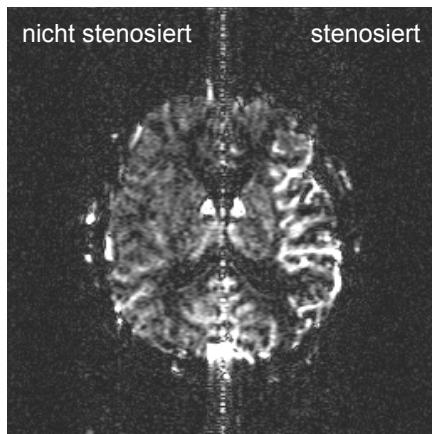


Abbildung 80: Spin-Labeling Perfusionsbild einer Patientin mit 90-prozentiger Stenose der linken ACI. Auf der linken Seite scheint dennoch der Blutfluss stark erhöht, besonders in den größeren Gefäßen des Kortex.

Die Messung eines erhöhten Blutflusses auf der stenosierte Seite drückt sich auch im negativen Korrelationskoeffizienten von  $R=-0.396$  zwischen Blutflussdifferenz und Zeitdifferenz in der Arteria cerebri media aus. Die Korrelation der Blutflussdifferenz zur Zeitdifferenz im Siphon war nicht signifikant ( $P=0.103$ ).



### 3.3.4.2 Darstellung arteriovenöser Malformationen

*Patient 5: piales AVM an der linken Arteria cerebri posterior*

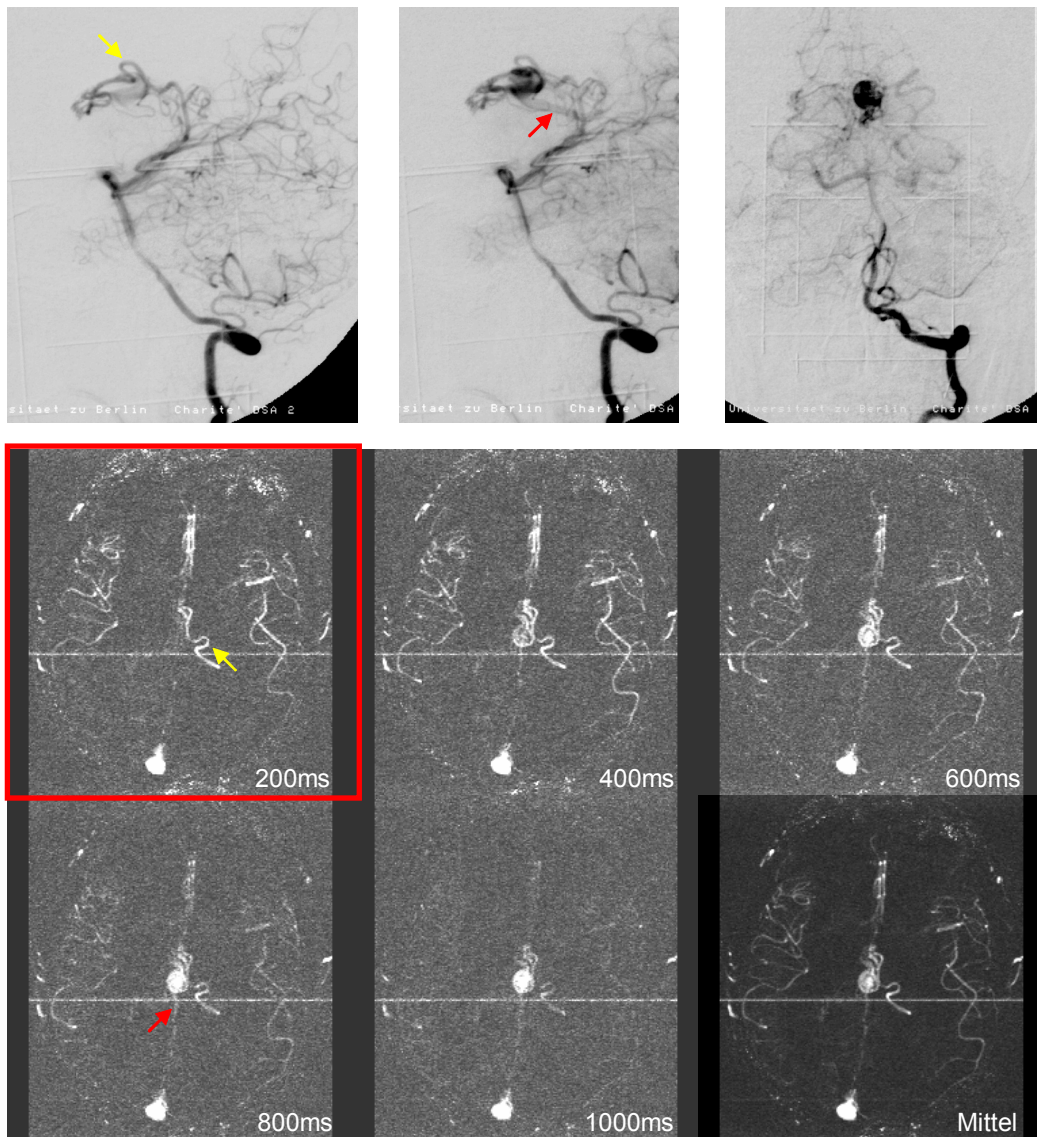


Abbildung 81: Oben: DSA, zwei Phasen VAG links LAT, VAG links AP. Darunter: DSLA. Die zuführende Arterie (gelber Pfeil) kann sehr gut dargestellt werden, ebenso der Nidus selbst. Die drainierende Vene (roter Pfeil) ist in der DSLA weniger gut zu erkennen. Entweder befindet sie sich außerhalb der Schicht, oder die Anregungspulse haben die Markierung zerstört, bevor das Blut die Vene erreicht.

*Patient 6: piales AVM an der rechten Arteria cerebri posterior*

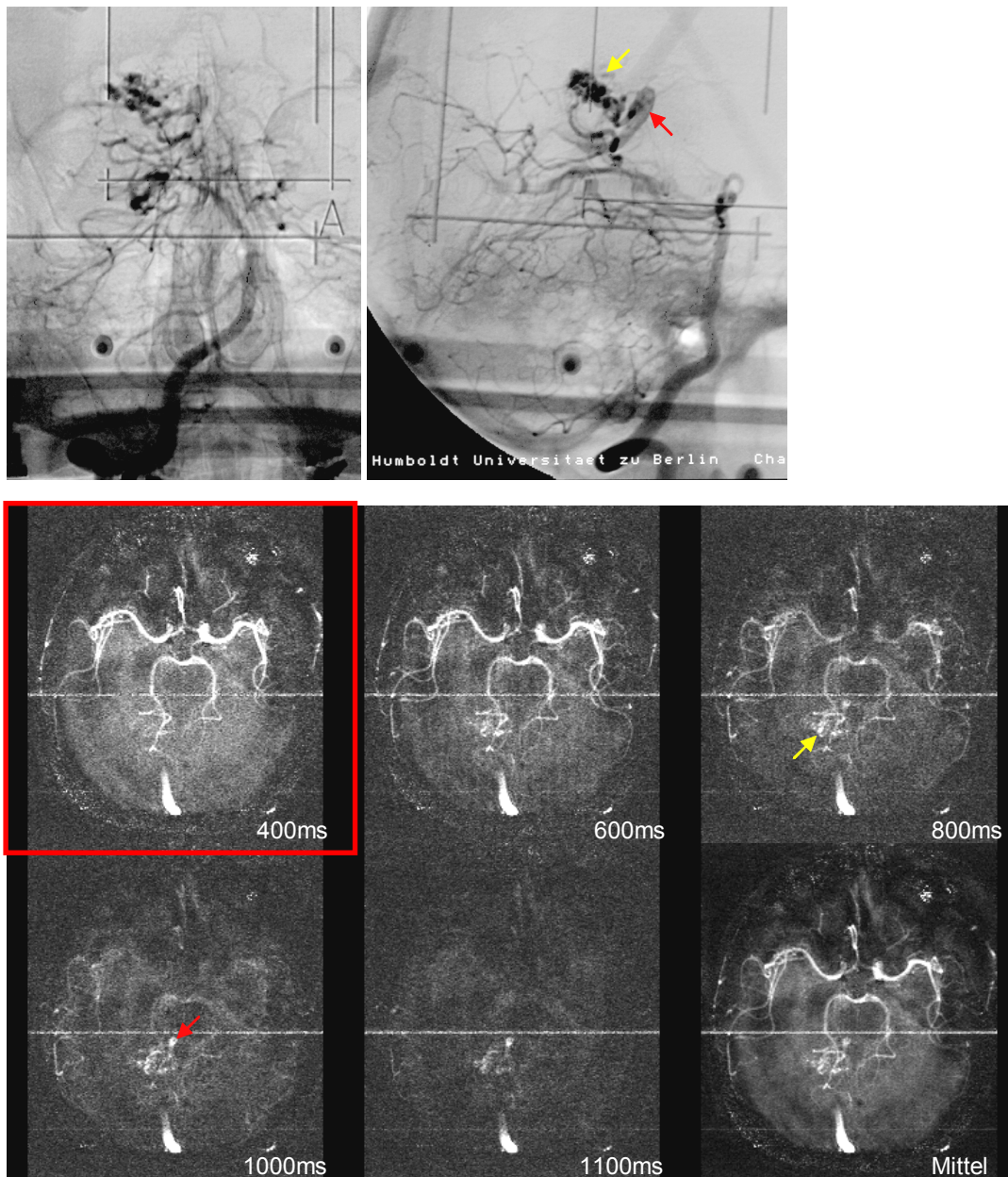


Abbildung 82: Oben: DSA VAG rechts AP, VAG rechts LAT. Darunter: DSLA. Der Nidus (gelber Pfeil) wird aus der rechten A. cerebri posterior gefüllt. In der späten Phase der DSLA kontrastiert sich die drainierende Vene (roter Pfeil), während der Bolus aufgrund der endlichen Länge und der hohen Flussgeschwindigkeit die Arterien bereits wieder verlassen hat.



*Patient 7: teilembolisiertes, bestrahltes piales AVM mit multiplen Zuflüssen*

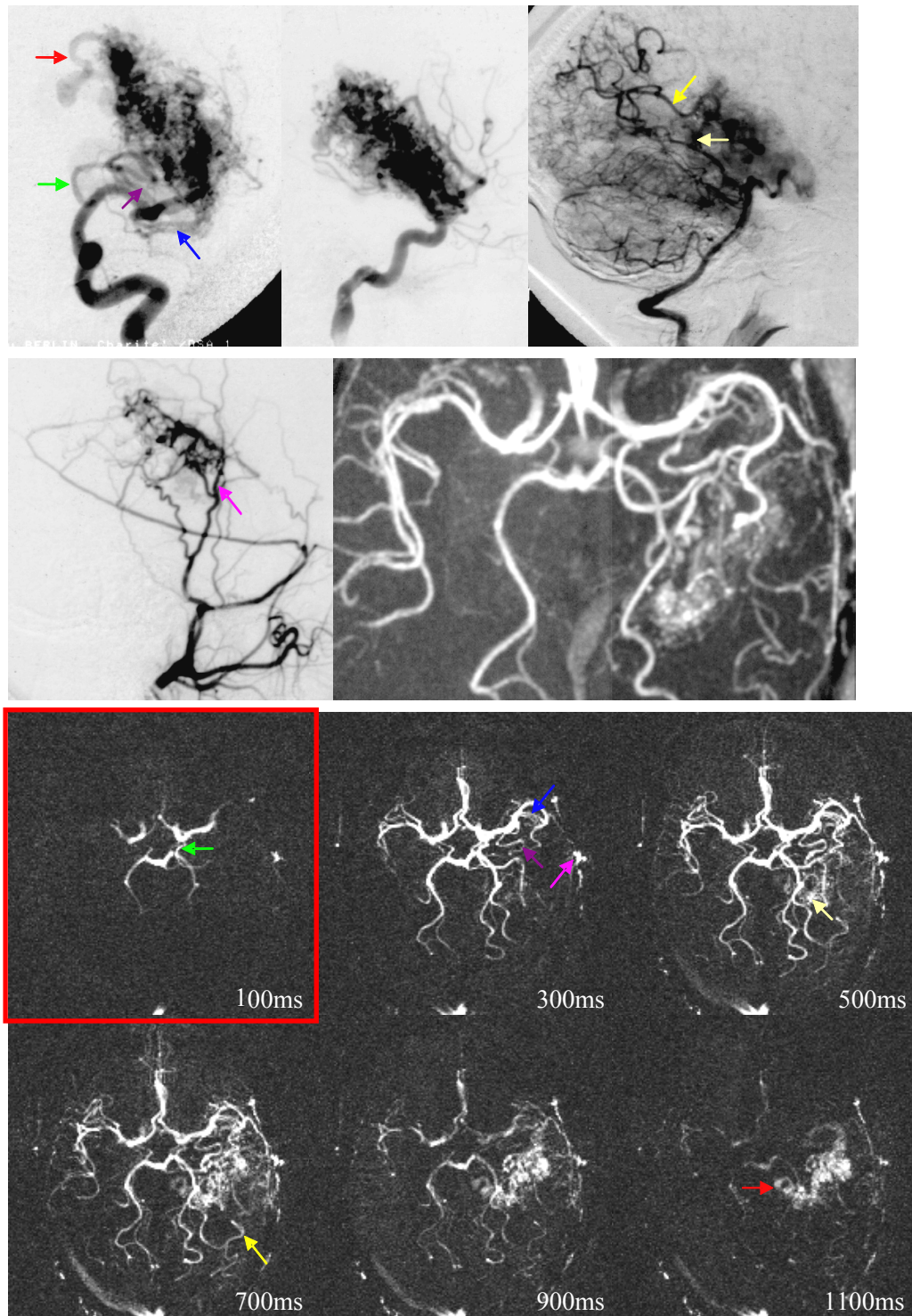


Abbildung 83: Oben: DSA ACI links AP, ACI links LAT, VAG rechts LAT. In der Mitte: laterale DSA der linken Carotis externa daneben die transversale MIP der TOF-MRA. Unten: DSLA. Der Nidus wird hauptsächlich aus der linken A. carotis interna gefüllt, es sind 3 Feeder zu sehen (grün, blau, violett markiert). Weitere Zuflüsse kommen aus der linken A. posterior (gelb) und der Carotis externa (pink). In der DSLA ist der Nidus und die drainierende Vene (rot) in den späten Phasen gut abgrenzbar, die TOF-MRA zeigt diese schlechter.

Zur besseren Visualisierung kann eine Nachverarbeitung der Bilder erfolgen (Abb. 84).

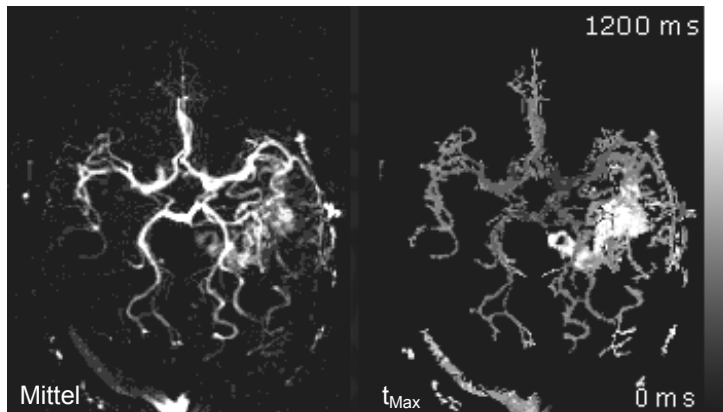


Abbildung 84: Mittelung aller DSLA-Bilder und Parameterbild der Bolusankunftszeit in jedem Voxel.

Die zuführenden Gefäße konnten bei 5 der 7 untersuchten Patienten sehr gut, bei einem Patienten zufriedenstellend und bei einem Patienten gar nicht dargestellt werden. In diesem Fall handelte es sich um ein bereits teilembolisiertes AVM, bei dem sich der Nidus gleichmäßig und schwach mit Blut füllte. Die drainierenden Venen konnten in 4 der 7 Fälle dargestellt werden.

### 3.3.5 Diskussion

#### 3.3.5.1 Technische Aspekte der DSLA

##### *Anwendung*

Die DSLA ist in der klinischen Routine sehr einfach anzuwenden, da keinerlei Vorbereitungen vor der Messung nötig sind. Im Gegensatz zu kontrastmittelverstärkten MR- oder CT-Untersuchungen oder der digitalen Subtraktionsangiographie kann die Untersuchung allein von einer/m MTA durchgeführt werden. Die gesamte Bildnachverarbeitung kann an der Konsole erfolgen oder in das Sequenzprogramm integriert sein, zum Beispiel die Bestimmung der Bolusankunftszeit in jedem Voxel. Damit stehen alle Informationen direkt nach der Messung zur Verfügung. Die Messung kann beliebig oft wiederholt werden, solange kein Kontrastmittel gegeben wurde.

##### *Markierung*

Bei allen Untersuchungen wurde die Markierung nach dem FAIR-Prinzip eingesetzt, um die beste Kompensation für Magnetisierungstransfer-Effekte zu erreichen (siehe 2.4.1.2). Bei der FAIR-Markierung wird das Blut ober- und unterhalb der Schicht markiert, venöser und arterieller Blutfluss sind nicht unterscheidbar. Das gleichzeitige Auftauchen der Arterien und zum Beispiel des Sinus sagittales in den Bildern kann zu Verwirrungen bei der Interpretation der Messung führen. In diesem Punkt sind DSA und DSLA nicht vergleichbar. Wie bei der MR-Einstromangiographie können aber bei der DSLA Sättigungspulse auf Kosten der zeitlichen Auflösung eingefügt werden, um venöses Blut zu unterdrücken. Da die Zeitauflösung schlechter wird, die Sättigungspulse zusätzliche Bildartefakte erzeugen können und die vollständige Unterdrückung des venösen Blutflusses meist nicht gelingt, wurde bei allen Untersuchungen auf solche Sättiger verzichtet. Bei transversaler Schichtführung überdecken sich Arterien und Venen auch kaum, so dass dadurch keine großen Nachteile entstehen. Wie bei der DSA ist auch bei der DSLA die Markierung einzelner Gefäße, zum Beispiel einer Carotis, möglich. In ersten Versuchen zeigten sich dabei noch einige Bildartefakte, die durch eine Optimierung der Sequenz beseitigt werden müssen.

##### *Bildauslese, Messzeit*

Prinzipiell kann jede Art der Bildgebung mit der Spin-Labeling Präparation kombiniert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden EPI mit und ohne reduziertem Field-Of-View, sowie die segmentierte FLASH- und Spiralbildgebung verwendet. All diese Techniken erzeugen Gradienten-Echos zur Bildgebung. Spin-Echo-Methoden wurden bislang nicht getestet. Die Refokussierungspulse benötigen zusätzliche Zeit und setzen damit die Zeitauflösung herab. Zudem ändert sich bei jedem 180°-Puls das Vorzeichen der Magnetisierungsdifferenz, zur

Refokussierung müssen nichtselektive Pulse verwendet werden. Am Ende einer Bildfolge ist dann eine längere Zeit nötig, um wieder das thermische Magnetisierungsgleichgewicht zu erreichen, so dass sich eine längere Gesamtmesszeit ergibt. Ein entscheidender Punkt ist auch die Beschränkung der applizierten Hochfrequenzleistung entsprechend der spezifischen Absorptionsrate des Patienten, so dass nicht beliebig viele Refokussierungspulse verwendet werden können. Aus diesen Gründen wurde bisher keine Spin-Echo-DSLA implementiert.

Wie sich zeigte, eignet sich die EPI-Bildgebung nicht zur Angiographie. Zwar ist das Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) pro Messzeit das bestmögliche, die Ortsauflösung war jedoch EPI-typisch schlecht, die Zeitauflösung von 130 ms unzureichend. Eine Verbesserung brachte der Einsatz der EPI-Technik mit reduziertem Field-Of-View (RFOV). Dabei werden weniger Bildzeilen in Phasenkodierrichtung aufgenommen, meist gerade die Hälfte. Die Unterabtastung des Fourierraumes führt zu Einfaltungen, die durch geeignete Sättigungspulse eliminiert werden konnten. Durch die geringere Zahl an Bildzeilen verbesserte sich die Zeitauflösung auf ca. 85 ms, die halbierte effektive Echozeit sorgte für eine bessere Bildqualität. Trotz der Verbesserungen war die Zeitauflösung der EPI-Techniken nicht ausreichend, um die Hämodynamik in den zerebralen Gefäßen darzustellen. Erst der Einsatz segmentierter FLASH-Sequenzen brachte gute Messergebnisse. Nach jeder Markierung werden dabei nur wenige Zeilen des Fourierraumes aufgenommen, ein vollständiger Datensatz stellt demnach eine Mittelung über mehrere Markierungen dar. Über die Anzahl der jeweils aufgenommenen Zeilen lässt sich die zeitliche Auflösung der Sequenz in weiten Grenzen variieren. Fast alle Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurden mit dreifacher Segmentation und FLASH-Sequenzen aufgenommen. Drei Zeilen lassen sich in 40 ms aufnehmen, die damit verbundene Rate von 25 Bildern pro Sekunde war für die meisten Anwendungen ausreichend. Das Signal-Rausch-Verhältnis der FLASH-Messung ist schlechter als das der EPI-Bildgebung. Meist wurden deswegen zwei Mittelungen eingestellt, die Gesamtmesszeit der Sequenz beträgt dann etwa 9 Minuten. Die Messzeit konnte durch den Einsatz von Gradienten-Echosequenzen mit spiralförmiger Fourierraumabtastung bei gleichem SNR um die Hälfte verringert werden. Die Spiralbildgebung hat aber auch Nachteile: auf älteren MR-Tomographen können die Bilder nicht rekonstruiert werden. Die Messdaten müssen zur Rekonstruktion auf einen externen Rechner übertragen werden. Die Spiralbildgebung ist im Vergleich zu FLASH empfindlicher auf Suszeptibilitätssprünge im Messvolumen. Im Gehirn zeigte sich, dass die Darstellung der Arteriae cerebri anteriores durch Artefakte beeinträchtigt war, da diese oberhalb des luftgefüllten paranasalen Sinus liegen. Um diese Artefakte zu verringern, können aber dünnere Schichten gemessen werden. Eine mathematische Korrektur ist ebenfalls möglich, jedoch rechenzeitintensiv und erfordert die Kenntnis der lokalen Magnetfeldinhomogenitäten. Diese können aus den Bildern in einem iterativen Verfahren geschätzt werden, bei dickeren Schichten funktioniert die Methode allerdings weniger gut. Eine direkte Messung der Magnetfeldverteilung erfordert zusätzliche Messzeit, die man vorzugsweise in eine höhere Anzahl von Mittelungen zur SNR-Verbesserung investieren sollte.

### 3.3.5.2 Studienergebnisse

#### 3.3.5.2.1 Darstellung des intrazerebralen Blutflusses und der Kollateralisierung

Die Darstellung der Kollateralisierung gelang mit der DSLA zuverlässig. Der qualitative Bildeindruck, insbesondere des Gefäßkontrastes und der Strömungsgeschwindigkeit vermitteln bereits einen Eindruck von der Blutflussrate im jeweiligen Gefäß. Die Mittelung aller Bilder der DSLA-Serie ergibt ein Angiogramm, das mit der MIP-Rekonstruktion einer TOF-MRA in dieser Projektionsrichtung vergleichbar ist. Am besten lässt sich die Richtung und Stärke des Blutflusses in den Arteriae communicantes posteriores beurteilen. Die Flussrichtung in den Arteriae cerebri anteriores und der Cross-Flow über die Arteriae communicantes anteriores ist schwerer einzuschätzen. Diese Gefäße werden innerhalb von sehr kurzer Zeit gefüllt. Bei einer Zeitauflösung von 40 ms war etwa bei einem Viertel der Patienten zu beobachten, dass die Arteria communicans anterior von einem Bild zum nächsten gefüllt war, so dass die Flussrichtung nicht bestimmt werden konnte. Beim Beispielpatienten in Abbildung 76 ist die rechte Arteria communicans anterior überhaupt nicht zu sehen, obwohl sie in der gemessenen Schicht lag und in einer nahezu identisch positionierten TOF-MRA noch erkennbar war. Bei anderen Patienten war dagegen vorhandener Cross-Flow darstellbar. Um die Flussrichtungen und die Versorgungsgebiete aller Gefäße richtig abzubilden, müsste analog zur DSA z.B. eine einzelne Carotis markiert werden. Dies benötigt jedoch zusätzliche Messzeit. Bei den Untersuchungen waren die dazu notwendigen Sequenzen auch noch nicht entwickelt. Bei einem Patienten konnte Blutfluss über Gefäße beobachtet werden, die an der Bifurkation der Arteria cerebri media einmündeten.

#### 3.3.5.2.2 Einseitige Carotis-Stenosen

Der verminderte Blutfluss im verengten Gefäß führt zu einer Verzögerung der Ankunftszeit des markierten Blutbolus' auf der jeweiligen Seite. Wie die Messungen gezeigt haben, steigen die Verzögerungszeiten sowohl im Siphon als auch in der Media erst ab einem Stenosegrad von 85 Prozent merklich an. Wünschenswert wäre jedoch eine Unterscheidung, ob der Stenosegrad mehr oder weniger als 70 Prozent beträgt. Oberhalb dieses Stenosegrades profitieren Patienten von einer Operation, egal ob die Stenose symptomatisch ist oder nicht. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob ein verändertes Messprotokoll zu einer höheren Spezifität führen kann. Die zeitliche Auflösung kann noch weiter verbessert werden, ebenso ist eine Verbreiterung des Inversionsbereiches der FAIR-Markierung möglich. Dadurch würden sich die Transitzeiten aus dem markierten Bereich in die Messschicht weiter verlängern und in gleichem Maße auch die Zeitdifferenzen.

Sowohl die Differenz der Ankunftszeiten in den A. cerebri mediae als auch in der Carotis selbst, gemessen auf Höhe des Siphons, steigen signifikant mit dem Grad des Gefäßverschlusses. Dabei zeigt die Korrelation der Messung im Siphon eine größere Signifikanz als die Messung in

der A. cerebri media ( $p=0,008$  zu  $p=0,010$ ). Der Grund dafür ist wahrscheinlich die Kompensation der verminderten Durchblutung, hauptsächlich über den Circulus arteriosus cerebri. Die Kollateralisierung ist bei den Patienten unterschiedlich ausgeprägt. Beim Patienten in Abbildung 78 zeigte sich zum Beispiel ein kräftiger Blutfluss vom hinteren ins vordere Strombahngebiet über die rechte Arteria communicans posterior, etwas schwächer war der Cross-Flow von der linken zur rechten Seite. Trotz 95-prozentiger Lumeneinengung der rechten Carotis waren keine Anzeichen einer Ischämie festzustellen. Die gute Kollateralisierung bewirkte eine vergleichsweise geringe Verzögerungszeit in der Media von 80 ms, während andere Patienten mit 90 oder 95-prozentiger Stenosierung um die 300 ms Zeitdifferenz aufwiesen. Die Messung auf Höhe des Siphons ist weitgehend unbeeinflusst von der Kollateralisierung und lässt direkt auf den Stenosegrad schließen, wie auch die bessere Korrelation verdeutlicht. Somit wäre es möglich, den Unterschied der Ankunftszeitdifferenzen im Siphon und in der Media als Maß für die Stärke der Kollateralisierung zu verwenden. Damit lässt sich möglicherweise genauer beurteilen, welche Patienten von einer Operation oder Stentimplantation profitieren. Weitere Studie diesbezüglich müssen klären, ob die Grenze des Stenosegrades von 70 Prozent, ab der Patienten unabhängig von der Kollateralisierung von einer Intervention profitieren, besser definiert werden kann.

Die Spin-Labeling-Messung zur Bestimmung der durchschnittlichen Perfusion in den Hirnhemisphären ergab überraschenderweise, dass die Durchblutung der von der Stenose betroffenen Seite meist höher als die der anderen Seite war. Die Korrelation zwischen der Differenz der Blutflüsse und dem Stenosegrad lag aber unterhalb des Signifikanzniveaus ( $p<0,158$ ). Dieses Ergebnis ist als systematischer Messfehler einzuschätzen, der durch den großen Unterschied der Transitzeiten beider Seiten erklärt werden kann:

Die Quantifizierung des Blutflusses nach den Gleichungen (4.2) und (4.3) geht davon aus, dass der zeitabhängige Korrekturfaktor  $q(t)$ , der die Unterschiede der longitudinalen Relaxationszeiten von Blut und Gewebe sowie den Abtransport der Markierung durch den Blutfluss berücksichtigt, für alle Gewebe den gleichen Wert hat. In der Tat ist dies im Normalfall richtig, da eine größere Transitzeit meist auch mit einem geringeren Blutfluss einhergeht. Dadurch liegt der Faktor  $q(t)$  zum Beispiel für weiße und graue Hirnsubstanz gleichermaßen bei etwa 0,85 für die von uns gewählten Inversionszeiten. Diese Situation ändert sich, wenn sich die Blutflüsse nur wenig unterscheiden, die Transitzeiten aber stark. In diesem Fall kann der Faktor  $q(t)$  nicht mehr für alle Gewebe im Gehirn auf den gleichen konstanten Wert gesetzt werden. Die folgende Abbildung zeigt die Simulation von  $q(t)$  sowie des resultierenden Spin-Labeling-Perfusionssignals für zwei ähnliche Gewebetypen mit nahezu gleicher Perfusion aber stark unterschiedlichen Transitzeiten.



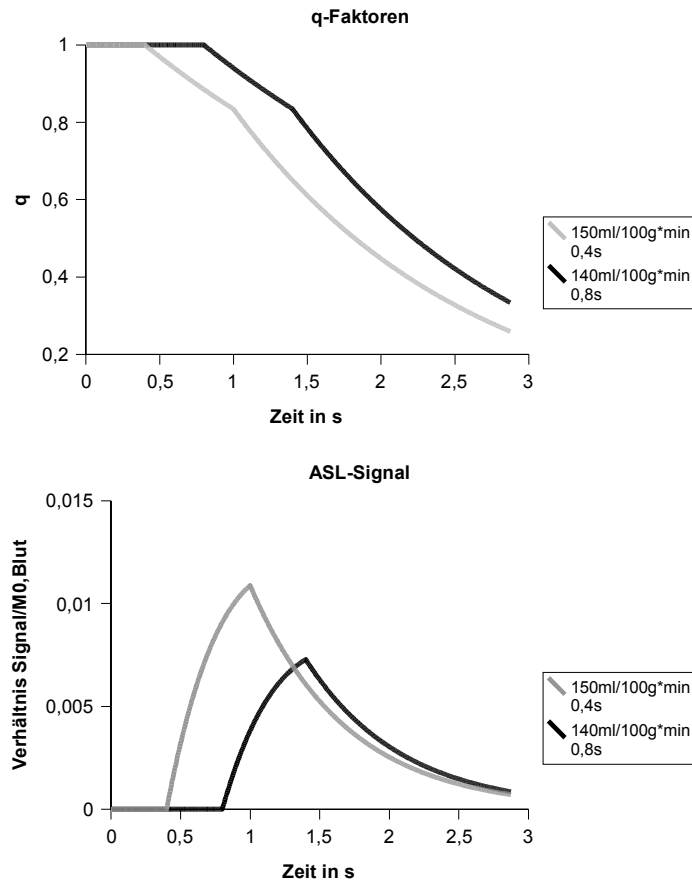


Abbildung 85: Simulation von  $q(t)$  und messbarem Spin-Labeling Perfusionssignal für zwei Voxel mit einem lokalen Blutfluss von 150 bzw. 140 ml/100g\*min, Transitzeiten von 0,4 und 0,8 Sekunden und einer identischen  $T_1$ -Zeit von 700ms bei einer Boluslänge von 0,6 Sekunden. Die Korrekturfaktoren unterscheiden sich um ca. 25%, so dass trotz geringeren Blutflusses im Gewebe 2 ein höheres Spin-Labeling Perfusionssignal gemessen wird.

Die kürzere Transitzeit hat dabei drei Effekte:

- Nachdem das markierte Blut im Gewebe angekommen ist, zerfällt die Markierung mit der lokalen  $T_1$ -Relaxationszeit, die geringer als die des Blutes ist. Je länger die Transitzeit ist, umso später setzt der beschleunigte Zerfall ein und umso mehr Markierungssignal bleibt erhalten.
- Der Blutfluss transportiert nicht nur die Markierung in den Voxel hinein, sondern einen Teil auch wieder heraus. Je mehr und je früher markiertes Blut im Voxel angekommen ist und sich dort mit den Gewebespins gemischt hat, umso größer ist auch die abtransportierte Menge. (a) und (b) sind im Korrekturfaktor  $q(t)$  berücksichtigt.
- Bei der Quantifizierung muss berücksichtigt werden, wo sich das markierte Blut zum Zeitpunkt der Bildaufnahme befindet: im Gewebe oder in den Gefäßen im Voxel. So können zwei Voxel die gleiche Menge markierter Blutspins enthalten, was

gleichbedeutend mit einem identischen Blutfluss ist. Befinden sich diese Spins im ersten Voxel im Gewebe, im zweiten aber noch in den Kapillaren, so wird aufgrund der unterschiedlichen  $T_2^*$ -Zeiten von Gewebe und Blut ein unterschiedliches Differenzsignal gemessen. Wenn der Anteil  $E$  der markierten Blutspins zum Zeitpunkt der Bildgebung in das Gewebe übergetreten ist, misst man ein geringeres Spin-

Labeling Signal, das um den Faktor  $(1 - E) + E \cdot e^{TE \left( \frac{1}{T_{2^*, \text{Blut}}} - \frac{1}{T_{2^*, \text{Gewebe}}} \right)}$  (8.1) niedriger ist (vergl. auch 4.2.3.1.1). Je kürzer die Transitzeit ist, umso größer ist der Anteil  $E$  der Spins im Gewebe. Als Höchstfehler ergibt sich dabei 20%, wenn  $T_{2^*}(\text{Blut})=100\text{ms}$ ,  $T_{2^*}(\text{Gewebe})=55\text{ms}$  und  $TE=30\text{ms}$  angenommen werden.

Um die entstehenden Fehler zu korrigieren, muss die Spin-Labeling Messung abgeändert werden:

- Die Transitzeit jedes Voxels muss gemessen werden, um den  $q(t)$  abschätzen zu können. Dazu sind zwei Messungen mit unterschiedlichem TI notwendig, wobei beide TI länger als die maximale Transitzeit in der Schicht sein müssen.
- Die Spins müssen sich zum jeweiligen Messzeitpunkt fast vollständig mit den Gewebespins vermischt haben, um den in (c) beschriebenen systematischen Fehler gering zu halten. Das bedeutet, dass der markierte Bolus so kurz wie möglich, und das TI so lang wie möglich sein sollten. Beides sorgt aber gleichzeitig für ein geringeres Perfusionssignal, so dass ein Kompromiss zwischen SNR und Quantifizierungsgenauigkeit gewählt werden muss. Die optimalen Parameter lassen sich durch Simulationen und numerische Optimierung berechnen.

### 3.3.5.2.3 AVM-Darstellung

Bei der Bildgebung arteriovenöser Malformationen war die dynamische Spin-Labeling-Angiographie extrem vorteilhaft bei der Unterscheidung von zuführenden Gefäßen und drainierenden Venen, sowie bei der Kontrastierung des Nidus selbst. Die endliche zeitliche Länge des markierten Blutbolus, die immer gegeben ist, wenn die Sende- und Empfangskopfspule zur Markierung verwendet wird, sorgt dafür, dass in den späten Phasen der DSLA die Arterien nicht mehr mit markiertem Blut gefüllt sind. Dadurch werden der Nidus und der venöse Abfluss besser sichtbar.

Bei AVM-Patienten lässt sich auch die dreidimensionale dynamische Spin-Labeling Angiographie sinnvoll einsetzen. Bei 4 Patienten wurde eine 3D-DSLA gemessen, allerdings aus Zeitgründen mit der 3D-EPI Akquisition. Hier zeigten sich die gleichen Einschränkungen von EPI wie im zweidimensionalen Fall, die Bildqualität ist unbefriedigend. Die zeitliche Auflösung der EPI-Sequenzen von ca. 90 ms ist bei der Untersuchung von AVM nicht von

Nachteil, da eine Zeitauflösung von 200ms ausreichend ist. Die Messzeit der 3D-FLASH-Sequenzen ist wiederum zu lang, um in der klinischen Routine einsetzbar zu sein. Daher bleiben als einzig praktikable Lösung Sequenzen mit 3D-Spiral-Datenakquisition, die im Moment in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum entwickelt werden und noch nicht einsatzbereit sind.

### 3.3.5.3 Vergleich der Angiographiemethoden

Die DSLA ist kein Ersatz für die sonst verwendeten Angiographiemethoden, vielmehr eine Ergänzung. Prinzipiell handelt es sich bei der DSLA um eine zeitaufgelöste MR-Einstromangiographie. Daher haben TOF-MRA und DSLA auch ähnliche Probleme, zum Beispiel die unterschiedliche Sichtbarkeit der Gefäße je nach Blutflussgeschwindigkeit, Schichtdicke und Orientierung des Gefäßes zur Schicht. Im Gegensatz zur Phasenkontrast-Angiographie erlaubt der Amplitudenkontrast der DSLA keine direkte Blutgeschwindigkeitsmessung. Die hohe Zeitauflösung macht jedoch die genaue Bestimmung der Ankunftszeiten möglich.

Abgesehen von der unterschiedlichen Bewegungsempfindlichkeit der Methoden hat jede der Techniken Stärken und Schwächen:

- Die digitale Subtraktionsangiographie bietet die mit Abstand beste Ortsauflösung aller Verfahren. Die Zeitauflösung beträgt im Normalfall 6-8 Bilder pro Sekunde. Bei der Kinematographie können auch 20 Bilder pro Sekunde erreicht werden, allerdings bei höherer Strahlenbelastung. Das Kontrastmittel kann solange verfolgt werden, wie es sich im Strahlengang der Abbildungsoptik befindet, somit sind arterielle und venöse Phasen unterscheidbar. Der Katheter kann in einzelne Gefäße vorgeschoben werden, so dass die Gefäßdarstellung selektiv erfolgen kann. Der größte Nachteil der DSA liegt darin, dass es sich um ein invasives und vergleichsweise aufwändiges Verfahren handelt, das zudem mit einer Strahlenbelastung verbunden ist. Die Katheterisierung kann zu Gefäßverletzungen führen, zusätzlich besteht die Gefahr einer Thrombenbildung. Das Kontrastmittel wird mit hohem Druck in das Gefäß gespritzt. Die dargestellte Blutflussdynamik stellt damit nicht den physiologischen Normalzustand dar. Die DSA ist eine Projektionstechnik, wobei die Projektionsrichtung nicht beliebig gewählt werden kann. Die Quantifizierung ist schwierig, die Blutflussgeschwindigkeit kann aber mittels Mikropartikeln gemessen werden.
- Die Eintrom-MR-Angiographie (TOF-MRA) erzeugt dreidimensionale Datensätze mit guter Ortsauflösung von 0,5 bis 1 mm. Die TOF-MRA ist nichtinvasiv. Werden Kontrastmittel verwendet, kann die Messzeit verringert werden und die Gefäßdarstellung ist unabhängig von der Flussrichtung. Zudem können mehrere Phasen der Kontrastmittelverteilung aufgenommen werden, allerdings mit einer Zeitauflösung im Sekundenbereich. Die

fehlende bzw. schlechte Zeitauflösung ist ein Nachteil der TOF-MRA, eine Quantifizierung des Blutflusses ist nicht möglich.

- Die Phasenkontrast-Angiographie (PCA) ist ein nichtinvasives Verfahren zur Quantifizierung der durchschnittlichen Blutflussgeschwindigkeit. Durch gleichzeitige Messung des Gefäßquerschnitts kann damit die Blutflussrate gemessen werden. Eine zeitaufgelöste Messung ähnlich dem Doppler-Ultraschall ist möglich, so dass zum Beispiel eine Umkehr der Blutflussrichtung im Herzzyklus dargestellt werden kann.
- Die dynamische Spin-Labeling-Angiographie ist ebenfalls nichtinvasiv und besitzt die höchste Zeitauflösung aller Verfahren. Einhundert Bilder pro Sekunde sind möglich, aber nur bedingt sinnvoll, da die Datenaufnahme über viele variierende Herzschläge erfolgt. Die Aufnahme kann entweder als Projektion in einer beliebigen Richtung oder dreidimensional erfolgen. Der Blutfluss wird durch die Messung in keiner Weise beeinflusst. Die Blutflussmenge kann quantifiziert werden. Der größte Nachteil der DSLA ist das geringe Blutsignal und die damit verbundenen langen Messzeiten zur SNR-Verbesserung. Da die magnetische Markierung zerfällt, ist die Angiographie auf ein Zeitfenster von etwa 1 bis 2 Sekunden nach der Markierung beschränkt, eine Unterscheidung von arteriellen und venösen Phasen ist damit unmöglich.

Bei der Darstellung der Kollateralisierung zeigten sich in einigen Fällen Diskrepanzen zwischen den Messergebnissen von DSA und DSLA. Bei Patient 2 (Abbildung 76) zeigt die DSA einen Cross-Flow von der linken auf die rechte Seite über die Arteriae communicantes anteriores. In der DSLA ist dagegen überhaupt kein Blutfluss in der rechten Arteria communicans anterior nachweisbar. Eine Erklärungsmöglichkeit ist, dass die DSA nicht die physiologischen Flussbedingungen abbildet. Die Injektion des Kontrastmittels geschieht mit erhöhtem Druck und kann die Hämodynamik verändern. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit nicht näher untersucht, die DSLA hat diesbezüglich eine Reihe bisher ungenutzter Möglichkeiten. So kann durch eine veränderte Positionierung der Markierungspulse und zusätzliche Sättigungspulse gezielt Blut in einzelnen Gefäßen markiert werden – analog zur DSA. Die Messung stellt dann die physiologischen Flussbedingungen dar, wenn auch im Liegen. Die ersten Versuche mit diesen Sequenzen zeigten noch eine Reihe von Bildartefakten, die durch die Optimierung der Inversions- und Sättigungspulse eliminiert werden können. Dann sind DSA und DSLA direkt vergleichbar. Weitere Studien und Vergleiche mit der TOF-MRA und PCA müssen klären, ob wirklich Unterschiede zwischen den Verfahren bestehen.

Beim Vergleich zwischen DSLA und der MR-Phasenkontrastangiographie zeigen sich eine Reihe von Gemeinsamkeiten. Mit beiden Messmethoden kann die Flussrichtung in den Gefäßen bestimmt werden, bei der PCA auch in allen drei Raumrichtungen. Durch die gleichzeitige Messung von mittlerer Flussgeschwindigkeit und Gefäßquerschnitt kann mit der PCA die durchschnittliche Blutflussrate in großen Gefäßen quantifiziert werden. Dies ist prinzipiell auch mit der DSLA möglich, da die transportierte Blutmagnetisierung proportional zur

Flussrate ist. Die einzige Bedingung für eine Quantifizierung der Spin-Labeling Messung ist, dass das Blut in die gemessene Schicht nur hinein-, nicht jedoch wieder herausfließt. Bei jeder DSLA mit geeigneter Schichtpositionierung lässt sich ein Zeitbereich finden, in dem dies sicher der Fall ist. Auch hier sind weitere Studien notwendig, um die Äquivalenz der Messmethoden zu untersuchen.

### Fazit

- Wenn die höchste Ortsauflösung benötigt wird, oder der venöse Abstrom dargestellt werden soll, ist die digitale Subtraktionsangiographie die Methode der Wahl. Ein großer Vorteil der DSA ist zudem, dass über den Katheter sofort eine Intervention (z.B. Lyse) erfolgen kann.
- Wenn ein hochaufgelöster dreidimensionaler Datensatz benötigt wird, etwa bei der Bestrahlungsplanung arteriovenöser Malformationen, sind die MR-Einstromangiographie oder die kontrastmittelverstärkte MR- oder CT-Angiographie die geeigneten Verfahren.
- Die höchste Zeitauflösung in Kombination mit der Nichtinvasivität liefert die dynamischen Spin-Labeling Angiographie. Ein großer Vorteil der DSLA ist die nahezu freie Wahl der Projektionsrichtung und des Markierungsbereiches des Blutes. Die Messung beeinflusst die physiologischen Flussbedingungen nicht. Wie die Beispiele gezeigt haben, erlaubt die DSLA die Identifikation von Feedern und drainierenden Venen arteriovenöser Malformationen und die Darstellung der Kollateralisierung bei vorgeschalteten Gefäßstenosen. Als nichtinvasives Verfahren eignet sich die dynamische Spin-Labeling-Angiographie somit insbesondere zur Therapiekontrolle.
- Soll der Blutfluss quantifiziert werden, so bieten sich als Verfahren die Phasenkontrastangiographie, Doppler-Ultraschall sowie prinzipiell die DSLA an. Die Quantifizierungsgenauigkeit der DSLA muss jedoch in weiteren Studien bestimmt werden.

## 4 Zusammenfassung und Ausblick

Fast alle Verfahren zur bildgebenden Darstellung der Durchblutung setzen Tracer ein, externe Substanzen, die dem Blut beigemischt werden. Anschließend wird die Verteilung des Tracers durch den Blutstrom gemessen, bei einigen Methoden kann der Blutfluss auch quantifiziert werden. Die magnetische Blutbolusmarkierung (Spin-Labeling) ist abgesehen vom Doppler-Ultraschall das einzige Verfahren, dass ohne eine Tracer-Substanz auskommt. Beim Spin-Labeling wird arterielles Blut durch Radiofrequenzpulse magnetisch markiert und der Transport der Markierung MR-tomographisch gemessen. Dazu wird das Blut außerhalb der zu messenden Schicht durch einen Inversionspuls markiert. Nach der Inversion ist eine Wartezeit nötig, in der die invertierten Blutspins durch den Blutfluss in das Zielvolumen transportiert werden können, anschließend erfolgt die Bildgebung. Die gleiche Messung wird ein zweites Mal durchgeführt, diesmal ohne vorherige Markierung. Bei der Subtraktion der beiden Messungen fällt das Signal des statischen Gewebes heraus, übrig bleibt nur das Signal des eingeflossenen Blutes. Diese berührungslose und nichtinvasive Methode zur Perfusionsmessung ist elegant, einfach anzuwenden und quantifizierbar. Ob nichtinvasive Methoden die etablierten Verfahren ersetzen können, hängt von der Zuverlässigkeit und Genauigkeit ab, mit der der Blutfluss gemessen werden kann. Die Optimierung der Methodik für den klinischen Einsatz und die Anwendung der nichtinvasiven Messmethode in klinischen Studien war Gegenstand dieser Arbeit.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigte sich mit der Optimierung der Messmethode für den Einsatz bei Hirntumoren sowie der Überprüfung des mathematischen Modells zur Quantifizierung des Blutflusses. Das Blutsignal beim Spin-Labeling ist sehr gering und liegt im Bereich des Messrauschens. Selbst kleine systematische Fehler wie zum Beispiel die Variation des Inversionswinkels innerhalb der Schicht können das Perfusionssignal überdecken. Daher wurden alle verwendeten Komponenten der Messsequenz separat optimiert. Für die Inversion wurden adiabatische Pulse berechnet, die die Magnetisierung vollständig invertieren und ein sehr gutes Schichtprofil aufweisen. Die EPI-Bildgebung macht die Aufnahme mehrerer Schichten möglich und hat das bestmögliche Signal-Rausch-Verhältnis. Alle zur Quantifizierung nötigen Aufnahmen wurden zur klinischen Anwendung mit optimierten Zeitparametern in einer Sequenz implementiert.

Am Modell einer extrakorporalen Schweineniere wurde die Quantifizierungsgenauigkeit der Spin-Labeling Methode überprüft. Die Niere wurde dabei in einem MR-kompatiblen Aufbau unter physiologischen Bedingungen perfundiert. Bei verschiedenen definierten Blutflüssen wurden Spin-Labeling Messungen durchgeführt. Zur Quantifizierung müssen in jedem Messpunkt zwei Parameter bestimmt werden: die Ankunftszeit und die Anstiegsgeschwindigkeit des Blutsignals. Dies gelang bei hohen Blutflüssen zuverlässig, die absolute Abweichung lag unterhalb von 10 Prozent. Bei kleineren Flüssen traten dagegen Fehler bis 30 Prozent bei dieser Methode der Quantifizierung auf. Die Fehler können erheblich reduziert werden, wenn bereits durch die Präparation der Magnetisierung unterschiedliche Ankunftszeiten ausgeglichen werden, wie bei der anschließend von uns verwendeten Q2TIPS-Technik. Die Abweichungen

von der Linearität der quantitativen Flussmessung lagen dann bei 5 bis 8 Prozent.

Mit den optimierten Sequenzen wurden in einer nachfolgenden Studie 36 Hirntumorpationen untersucht, 29 davon waren Patienten mit Gliomen, 7 mit Metastasen. Als Vergleichsverfahren zur Perfusionsmessung diente die First-Pass-Bolus-Methode, bei der dynamisch der erste Durchgang eines Kontrastmittelbolus durch das Gewebe gemessen wird. Hierzu wurde eine neue Sequenz entwickelt, die mittels Doppelecho- Bildgebung gleichzeitig Gradienten-Echo- und Spin-Echo-EPI-Bilder der Schichten misst. Der Signalabfall durch das Kontrastmittel ist in beiden Bildserien unterschiedlich und hängt von der durchschnittlichen Gefäßgröße ab, damit lässt sich die Gefäßqualität beurteilen. Insgesamt zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen Spin-Labeling und der First-Pass-Bolus-Methode, der lineare Korrelationskoeffizient für die Tumorregion lag bei  $R=0,83$ . Es war keine signifikant bessere Korrelation der Spin-Labeling-Perfusionsmessungen zu einer der beiden Kontrastmittelmessungen nachweisbar. Zur Gradierung von Gliomen können alle Methoden gleichermaßen verwendet werden. Wie sich zeigte, spielen die Absolutwerte der Perfusion dabei eine untergeordnete Rolle. Die mittlere Perfusion ist individuell sehr verschieden, nimmt aber mit dem Alter signifikant ab. Die Unterteilung der Tumorgruppen gelingt besser, wenn das Verhältnis des Tumorblutflusses zur durchschnittlichen Hirndurchblutung gebildet wird. Die Untersuchungen ergaben, dass die Perfusionswerte unbehandelter niedriggradiger Gliome unterhalb der durchschnittlichen Hirndurchblutung liegen, die hochgradiger Gliome oberhalb. Ebenso war eine signifikante Abnahme der Tumorperfusion in Folge einer Behandlung mit allen Methoden nachweisbar. Das Signal-Rausch-Verhältnis der kontrastmittelbasierten Methoden ist dem des Spin-Labelings deutlich überlegen. Spin-Labeling eignet sich daher besonders zur Untersuchung von Kindern, bei denen die hohe durchschnittliche Perfusion und die geringen Blutzirkulationszeiten Aufnahmen von guter Qualität ermöglichen, und die Nichtinvasivität der entscheidende Vorteil ist.

Während der Entwicklung der Sequenzen zur Messung der kapillären Perfusion ergab sich ein zweiter Anwendungsbereich für das Spin-Labeling: die Darstellung der großen Arterien. Spin-Labeling ermöglicht die nichtinvasive dynamische Angiographie (Dynamische Spin-Labeling-Angiographie – DSLA). Analog zur digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) kann damit der Einstromvorgang des Blutes in den Gefäßbaum zeitaufgelöst gemessen werden. Das Prinzip ist es dabei, nach der Blutmarkierung eine ganze Folge von Bildern mit geringem zeitlichem Abstand aufzunehmen und so die Blutflussdynamik zu messen. Da die Markierung beliebig erneuerbar ist, kann die Aufnahme dieser Bildserie über mehrere Inversionspulse verteilt werden. Ähnlich wie bei der Herzbildgebung wurden dazu segmentierte DSLA-Sequenzen entwickelt, die Messungen mit 25 Bildern pro Sekunde ermöglichen. Im Gegensatz zur DSA ist dabei die Projektionsrichtung frei wählbar. Die Technik wurde in einer Studie an Patienten mit Stenosen, Dissektionen und Missbildungen des zerebralen Gefäßsystems eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Umverteilung (Kollateralisierung) des Blutflusses im Gehirn zur Kompensation einer Gefäßverengung oder eines Verschlusses mit der DSLA beurteilt werden kann. DSA und DSLA zeigten dabei zum Teil abweichende Darstellungen der Hämodynamik. Dies kann ein

Hinweis darauf sein, dass die Injektion des Kontrastmittels bei der DSA die hämodynamischen Verhältnisse beeinflusst. Beim Spin-Labeling werden die physiologischen Flussverhältnisse durch die Messung nicht verändert. Weitere Studien müssen die Unterschiede der Methoden aufklären. Es wurden 18 Patienten mit einseitigen Carotisstenosen untersucht und die Zeitdifferenzen der Anflutung der zerebralen Gefäße zwischen der betroffenen und der nicht stenosierten Seite bestimmt. Die Zeitdifferenzen, besonders die im Carotis-Siphon gemessenen, korrelieren signifikant mit dem Stenosegrad, steigen aber erst ab einer Lumen-einengung oberhalb von 80 Prozent deutlich an. Werden die Zeitdifferenzen zwischen rechter und linker Arteria cerebri media gemessen, so ergibt sich eine größere Streuung der Messwerte und damit eine geringere Signifikanz. Hier zeigt sich die individuell unterschiedlich ausgeprägte Kollateralisierung des zerebralen Blutflusses. Der Ausgleich der auf Siphon- und Media-Niveau gemessenen Verzögerungszeiten kann als Maß für die Kollateralisierung herangezogen werden. Dies ist möglicherweise ein zusätzlicher Parameter bei der Beurteilung der Frage, ob ein Patient von einer Operation oder Stentimplantation profitieren wird. Bei der Quantifizierung des zerebralen Blutflusses mit Hilfe der Spin-Labeling-Perfusionsmessung müssen bei Patienten mit einseitigen Gefäßstenosen die großen Seitendifferenzen der Transitzeiten berücksichtigt werden, da sonst der Blutfluss systematisch falsch bestimmt wird. Durch die Anpassung der Zeitparameter der Messequenz können die Fehler minimiert werden. Die Messung sollte außerdem zu mindestens zwei verschiedenen Wartezeiten nach der Markierung durchgeführt werden, um die Transitzeit jedes Voxels bestimmen zu können. Bei Patienten mit arteriovenösen Malformationen lassen sich mittels DSLA sehr gut zuführende Gefäße und drainierende Venen identifizieren. Hier kann die Technik bei der Planung einer Bestrahlung oder Embolisation eingesetzt werden, sowie zur Kontrolle des interventionell erreichten Gefäßverschlusses.

Spin-Labeling-Verfahren profitieren in besonderem Maße von höheren Magnetfeldstärken, da das begrenzte Signal-Rausch-Verhältnis der größte Nachteil der Technik ist. Mit der zunehmenden Verfügbarkeit von Hochfeldgeräten mit Feldstärken von 3 Tesla und darüber werden sich eine Reihe weiterer klinischer Einsatzgebiete für das Verfahren erschließen.



## Literaturverzeichnis

- Abr95 Abramovitch, R., Meir, G., and Neeman, M.: Neovascularization induced growth of implanted C6 Glioma multicellular spheroids: Magnetic Resonance Microimaging. *Cancer Research*. 55, S.1956-1962, 1995
- Ack92 Ackerknecht, Erwin H: Geschichte der Medizin. 7. Auflage, Enke Verlag, Stuttgart, S.50ff, 1992
- AFNI <http://afni.nimh.nih.gov/afni/>
- Alb92 Albert, F.K., Kunze , St: Das operative Vorgehen bei der Behandlung von Hirntumoren - Möglichkeiten und Grenzen. Hrsg.: H. Betz: Hirntumoren - Grundlagen und neue Aspekte bei Diagnostik, Klinik und Therapie. Schnetztor-Verlag, Konstanz, S.30-42, 1992
- Ama02 Amann M, Warmuth C, Günther M, Zimmer C, Schad LR: Dynamic Spin Labeling Cerebral 2D-Angiography: A Comparison between FLASH and Spiral Readout. *Proc. ISMRM 2002 Honolulu*. S.629, 2002
- Aro94 Aronen H et al.: Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 191, S.41-52, 1994
- Bel91 Belliveau J et al.: Functional mapping of the human visual cortex using magnetic resonance imaging. *Science*. 254, S.716-719, 1991
- Ben99 Bendszus M, Koltzenburg M, Burger R, Warmuth-Metz M, Hofmann E, Solymosi L: Silent embolism in diagnostic cerebral angiography and neurointerventional procedures: a prospective study. *Lancet*. Nov 6; 354, S.1594-7, 1999
- Bih86 Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M.: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 161(2), S.401-407, 1986
- Blo46 Bloch F, Hansen W W, Packard M E: Nuclear induction. *Physiol Rev*. 69, S.127-128, 1946
- Bot84 Bottomley P.A. et al.: A review of normal tissue hydrogen NMR relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: Dependency on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision and age. *Med. Phys.* 11(4), S.425-448, 1984
- Box95 Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, Weisskoff RM: MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn Reson Med*. 34, S.555-566, 1995

- Bre72      Brem S, Cotran R, Folkman J: Tumor angiogenesis: a quantitative method for histologic grading. J Natl Cancer Inst. 48, S.347-356, 1972
- Bro        Brockhaus Gesundheit. 5. Auflage, F.A. Brockhaus GmbH, Leipzig - Mannheim, 1999
- Bur85      Burger: Glioblastoma multiforme and anaplastic astrozytoma: pathologic criteria and prognostic implications. Cancer. 56, S.1106-1111, 1985
- Bux98      Buxton RB, Lawrence RF, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR: A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. Magn Reson Med. 40, S.383-396, 1998
- Bux00      Buxton: Physiology of cerebral perfusion. Proc. ASNR 2000. S.97-104, 2000
- Cha88      Chamberlain: Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas . Neurology. 38, S.1371-1374, 1988
- Cof88      Coffey: Survival after stereotactic biopsy of malignant gliomas. Neurosurgery. 22, S.465-473, 1988
- Dee76      Deetjen P, Boylan W, Kramer K : Niere und Wasserhaushalt. 3. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München, 1976
- Dee92      Hrsg.: Deetjen P: Physiologie. 1. Auflage, Urban&Schwarzenberg, München, 1992
- Det92      Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP: Perfusion imaging. Magn Reson Med. 23, S.37-45, 1992
- Dix86      Dixon WT, Du LN, Faul DD, Gado M, Rossnick S: Projection angiograms of blood labeled by adiabatic fast passage. Magn Reson Med. 3(3), S.454-62, 1986
- Doh00      Donahue KM, Krouwer HG, Rand SD, Pathak AP, Marszalkowski CS, Censky SC, Prost RW: Utility of simultaneously acquired gradient-echo and spin-echo cerebral blood volume and morphology maps in brain tumor patients. Magn Reson Med. 43, S.845-853, 2000
- Dum88      Dumoulin CL, Souza SP, Walker MF, Yoshitome E: Time-resolved magnetic resonance angiography. Magn Reson Med. 6(3), S.275-86, 1988
- Duo98      Duong HD, Young WL, Vang MC, Sciacca RR, Mast H, Koennecke HC, Hartmann A, Joshi S, Mohr JP, Pile-Spellman J: Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. Stroke. 29, S.1167-1176, 1998

- Ede94a Edelman RR, Siewert B, Darby DG, Tharangaraj V, Nobre AC, Mesulam MM, Warrash S: Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-plan MR imaging and signal targeting with alternative radio frequency. *Radiology*. 192, S.513-520, 1994
- Ede94b Edelman RR, Siewert B, Adamis M, Gaa J, Laub G, Wielopolski P: Signal targeting with alternating radiofrequency (STAR) sequences: application to MR angiography. *Magn Reson Med*. 31(2), S.233-238, 1994
- Fei91 Feiden W et al.: Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. *Neurosurg Rev*. 14(1), S.51-56, 1991
- Fin95 Fine HA: Novel biologic therapies for malignant gliomas. *Neurologic Clinics*. 13, S.827-846, 1995
- Fol90 Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. 82, S.4-6, 1990
- For63 Forsen S, Hoffman R: A new method for the study of moderately rapid chemical exchange rates employing nuclear magnetic double resonance. *Acta Chem Scand*. 17, S.1787-1788, 1963
- Gaa96 Gaa J, Warach S, Wen P, Thangaraj V, Wielopolski P, Edelman RR: Noninvasive perfusion imaging of human brain tumors with EPISTAR. *Eur Radiol*. 6, S.518-522, 1996
- Gar95 Garwood, M: Adiabatic pulses. *Spectroscopy Course, International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*, eds. *Book of Abstracts 1995*, Nizza: ISMRM, 1995.
- Gue01 Günther M, Bock M, Schad LR: Arterial spin labeling in combination with a Look-Locker sampling strategy: inflow turbo sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR). *Magn Reson Med*. 46, S.974-984, 2001
- Gue01a Günther M, Warmuth C, Schad LR: Non-invasive Dynamic 3D Angiography with ITS-3D-FAIR. *Proc. ISMRM 2001 Glasgow*. S.1565, 2001
- Gue02 Günther M, Warmuth C, Zimmer C: Sub-millimeter Dynamic Spin Labeling Cerebral 2D-Angiography with 40ms Temporal Resolution. *Proc. ISMRM 2002 Honolulu*. S.1100, 2002
- Her85 Herscovitch P, Raichle ME: What is the correct value for the brain-blood partition coefficient for water? *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 5, S.65-69, 1985
- Hun93 Hunnik MGM et al.: Detection and quantification of carotid artery stenosis: efficacy of various Doppler velocity parameters. *Am J Roentgenol*. 160, S.619-625, 1993

- Ker49 Kernohan: A simplified classification of gliomas. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 24, S.71-75, 1949
- Ket51 Kety SS: The theory and application of the exchange of inert gas in lung and tissue. *Pharmacol Rev.* 3, S.1-41, 1951
- Kim95 Kim S-G: Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med.* 34, S.293-301, 1995
- Kle93 Kleihues P: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol.* 3, S.255-268, 1993
- Kle93a Kleihues, P., Burger, P., and Scheithauer, B.: Histological typing of tumours of the central nervous system. 2nd ed. Springer, 1993
- Lau73 Lauterbur P C: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 242, S.190-191, 1973
- Leo96 Leon SP et al.: Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer.* 77, S.362-372, 1996
- Luh99 Luh W-M, Wong EC, Bandettini PA, Hyde JS: QUIPSS II with thin-slice T11 periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 41, S.1246-1254, 1999
- Mah91 Mahalick DM, Ruff RM: Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* Sep;29(3):, S.351-7, 1991
- Mah91 Mahalick DM, Ruff RM, U HS: Neuropsychological sequelae of arteriovenous malformations. *Neurosurgery.* 29(3), S.351-7, 1991
- Man77 Mansfield, P: Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *J of Physical Chemistry.* 10, S.L55-L58, 1977
- Mas97 Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, Hacein-Bey L, Duong H, Stein BM, Mohr JP: Risk of spontaneous hemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. *Lancet.* 350, S.1065-1068, 1997
- Mir95 Miralles M et al.: The role of the circle of Willis in carotid occlusion: assessment with phase contrast MR angiography and transcranial duplex. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 10(4), S.424-30, 1995
- NAS91 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Investigators: Clinical alert: benefit of carotid endarterectomy for patients with high-grade stenosis of the internal carotid artery. *Stroke.* 22, S.816-817, 1991
- Net97 Netter F: Atlas der Anatomie des Menschen. Thieme, Stuttgart, New York, 1997

- Ord96      Ordidge R et al.: Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy. *Mag Reson Med.* 36, S.562-566, 1996
- Ost96      Ostergaard L, Weisskoff RM, Chesler DA, Gyldensted C, Rosen BR: High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passage. Part I: Mathematical approach and statistical analysis. *Magn Reson Med.* 36, S.715-725, 1996
- Pla94      Plate: Molecular mechanisms of developmental and tumor angiogenesis. *Brain Pathology.* 4, S.207-218, 1994
- Pre92      Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BT: Numerical recipes in C. The art of scientific computing. 2. Auflage, Cambridge university press, Oxford, 1992
- Pur46      Purcell E M, Torrey H C, Pound C V: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev.* 64, S.37-38, 1964
- Rin50      Ringertz: Grading of gliomas. *Acta Pathol Scand.* 27, S.51-64, 1950
- Rob00      Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP: Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. *AJNR.* 21, S.891-899, 2000
- Ros89      Rosen B, Belliveau J, Chien D: Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q.* 5, S.263-281, 1989
- Sar90      Sardashti M, Schwartzberg DG, Stomp GP, Dixon WT: Spin-labeling angiography of the carotids by presaturation and simplified adiabatic inversion. *Magn Reson Med.* 15(2), S.192-200, 1990
- Sch00      Hrsg.: Schmidt RF, Thews G, Lang F: *Physiologie des Menschen.* 28. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2000
- Sch35      Scherrer, H.-J.: Gliomstudien. III. Angioplastische Gliome. Band *Virchows Archiv.* 294. Berlin, S.823-861, 1935
- Sch94      Schomer DF et al.: The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med* 2. 330(22), S.1565-70, 1994
- Sch98      Hrsg.: Uwe Schlegel: *Neuroonkologie : diagnostischer und therapeutischer Leitfaden für Neurologen, Neurochirurgen, Onkologen und Radioonkologen.* Thieme, Stuttgart, 1998
- She77      Sheline, G.E.: Radiation therapy of brain tumours. *Cancer.* 39, S.873, 1977
- Sil00      Silva AC, Kim SG, Garwood M: Imaging blood flow in brain tumors using arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 44, S.169-173, 2000

- Sil85 Silver M, Hoult J: Selective spin inversion in nuclear magnetic resonance and coherent optics through an exact solution of the Bloch-Riccati equations. *J Phys Rev A* . 31, S.2753-2755, 1985
- Sil97 Silva AC, Zhang W, Williams DS, Koretsky AP: Estimation of water extraction fractions in rat brain using magnetic resonance measurement of perfusion with arterial spin labeling. *Magn Reson Med*. 35, S.58-68, 1997
- Sob85 Sobotta, Hammersen: Histologie. Urban&Schwarzenberg, München, 1985
- Sor00 Sorensen AG, Reimer P: Cerebral MR perfusion imaging. Thieme, Stuttgart, New York, S.33, 2000
- Spe75 Spencer MP et al.: Quantitation of carotis stenosis with continuous wave (C-W) Doppler ultrasound. *Stroke*. 10, S.326-330, 1979
- Spe86 Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 65, S.476-483, 1986
- Sta01 Statistisches Bundesamt: <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab3.htm>
- Ste1894 Stewart GN: Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. *J Physiol (London)*. 15, S.Parts I-III, 1894
- Sug00 Sugahara T et al.: Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from radiation necrosis. *Am J Neuroradiol*. 21, S.901-909, 2000
- Sym80 Symon L: The relationship between CBF, evoked potentials, and the clinical features in cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand*. 62, S.175-190, 1980
- Tho01 Thomas DL, Lythgoe MF, Calamante F, Gadian DG, Ordidge RJ: Simultaneous noninvasive measurement of CBF and CBV using double-echo FAIR (DEFAIR). *Magn Reson Med*. 45, S.853-863, 2001
- Tie00 Tiev KP et al.: Quantitative assessment of carotid stenosis: comparison between Doppler ultrasound, spiral computed tomography angiography, magnetic resonance angiography and digital angiography. *J Mal Vasc*. 25(5), S.325-331, 2000
- Von00 Vonken E, van Osch MJP, Bakker CJG, Viergever MA : Simultaneous quantitative cerebral perfusion and Gd-DTPA extravasation measurement with dual-echo dynamic susceptibility contrast MRI. *Magn Reson Med*. 43, S.820-827, 2000

- Wal78 Walker, M.A. et al. : Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. J. Neurosurg.. 49, S.333, 1978
- Wal87 Waldeyer, A.: Anatomie des Menschen. Band 1. 15. Auflage, de Gruyter, Berlin, S.82, 1987
- Wan90 Wang SJ, Nishimura DG, Macovski A: Multiple-readout selective inversion recovery angiography. Magn Reson Med. 17, S.244-251, 1991
- War01a Warmuth C, Günther M: Dynamic Spin Labeling Angiography in a Reduced FOV. Proc. ISMRM 2001 Glasgow. S.1559, 2001
- War01b Warmuth C, Günther M, Zimmer C: Methodik der dynamischen MR-Angiographie mittels Spin-Labeling. Klinische Neuroradiologie. 11, S.147, 2001
- War01c Warmuth C, Günther M, Wurm R, Zimmer Claus: Dreidimensionale dynamische Spin-Labeling-Angiographie bei zerebralen Angiomen. Klinische Neuroradiologie. 11, S.164, 2001
- Web01 Weber MA, Schlemmer H, Lichy M, Günther M, Thilmann C, Debus J, Zuna I, Schad LR, Delorme S, van Kaick G: MR-Perfusionsbildgebung von Hirnmetastasen. Klinische Neuroradiologie. 11, S.182, 2001
- Wei84 Weinmann HJ et al.: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. AJR. 142, S.619-624, 1984
- Wei93 Weidner N et al.: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. Am J Pathol. 143, S.401-409, 1993
- Wei95 Weidner N: Intratumor microvessel density as a prognostic factor in cancer. Am J Pathol. 147, S.9-19, 1995
- Wei97 Weissleder R, Rieumont M, Wittenberg J: Primer Diagnostic Imaging. Mosby, St. Louis, Missouri, 1997
- Wen98 Wenz F, Steinvorth S, Wildermuth S, Lohr F, Fuss M, Debus J, Essig M, Hacke W, Wannenmacher M.: Assessment of neuropsychological changes in patients with arteriovenous malformation (AVM) after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 42(5), S.995-9, 1998
- Wic85 Wicke L: Atlas der Röntgenanatomie. 3. Auflage, Urban&Schwarzenberg, München, 1985
- Won98 Wong EC, Buxton RB, Frank LR: Quantitative Imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II) . Magn Reson Med. 39, S.702-708, 1998
- Zue79 Zülch KJ: Histological typing of tumours of the central nervous system. WHO, Genf, 1979

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Priv.-Doz. Dr. Claus Zimmer und Prof. Dr. Bernd Hamm für die Unterstützung und fachliche Betreuung meiner Doktorarbeit, sowie die großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Professor Dr. Uwe Heinemann und Frau Dr. Katrin Schulze vom Graduiertenkolleg 238 „Schadensmechanismen im Nervensystem – Einsatz von bildgebenden Verfahren“, gefördert von der Deutschen Forschungsgesellschaft, gilt mein Dank für ihre stete und unbürokratische Unterstützung und den hohen persönlichen Einsatz bei der Betreuung von uns Graduierten.

Meine Arbeitsgruppe und meine Laborkollegen an der Charité, besonders Annette Förschler, Heiner Stiepani, Wolfgünter Grieger, Dr. Alexander Pöllinger und Dr. Lutz Lüdemann haben stets für eine kreative und angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt, und mit ihren Hinweisen, Erklärungen und fachlichen Diskussionen entscheidend zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Danke!

Vielen Dank auch an die Arbeitsgruppe „Biophysik und medizinische Strahlenphysik“ des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) Heidelberg, in der ich drei Monate lang Gastwissenschaftler bei Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler und Prof. Dr. Lothar Schad sein durfte. Besonders möchte ich mich bei Dr. Matthias Günther bedanken, dessen Rat und Hilfe bei der Sequenzprogrammierung und beim Verständnis der Methodik des Spin-Labelings von unschätzbarem Wert waren. Ein großes Dankeschön auch an Dr. Michael Amann, den „godfather of spiral imaging“, mit dessen Hilfe die Umsetzung der dynamischen Spin-Labeling Angiographie mit spiralförmiger Auslese in so kurzer Zeit möglich war.

Herr Dr. Heinrich Kolem und Herr Dr. Ramin Radmanesh von der MR- bzw. der Vertriebsabteilung der Firma Siemens haben es mir schnell und unbürokratisch ermöglicht, an zwei Sequenzprogrammierungskursen teilzunehmen – vielen Dank dafür.

Stefan Nagel und Oliver Hegemann von der Tierexperimentellen Einrichtung der Charité haben die Experimente an der perfundierten Schweineniere möglich gemacht.

Allen Probanden, die sich meist unentgeltlich für die Untersuchungen zur Verfügung gestellt haben, gilt mein herzlicher Dank.

Zum Schluss einen besonderen Dank an meine Frau Claudia und meine Familie, die mich immer bei meiner Arbeit unterstützt haben und zum Teil das fehlende Verständnis meiner Tochter für die wissenschaftliche Arbeit kompensieren konnten.



## Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Name: Carsten Warmuth

Geboren am: 24. Mai 1974 in Berlin

Familienstand: verheiratet, 1 Kind

Staatsangehörigkeit: deutsch

### SCHULAUSBILDUNG

1980-1988 POS „Otto Winzer“, Berlin-Lichtenberg

1988-1992 Gymnasium „Heinrich-Hertz“, Berlin-Friedrichshain

### WEHRDIENST

04/1993 – 12/1993 Panzerartilleriebattallion 405 Dabel

### STUDIUM

09/1992 – 07/1998 Physikstudium an der TU-Berlin; Studiengang Angewandte Physik, Schwerpunkte Photonik, Lasertechnik, Digitale Halbleiterschaltungstechnik

07/1997 – 06/1998 Diplomarbeit am Heinrich-Hertz-Institut für Nachrichtentechnik GmbH: „Untersuchung optischer De-/Multiplexer für die Gigabit-Nachrichtenübertragung“, Abschluss Diplom-Physiker

ab 01/2000 Doktorand an der Charité Berlin, Abteilung für Neuroradiologie, Institut für Radiologie, Prof. Dr. B. Hamm; Mitglied des Graduiertenkollegs 238: „Schadensmechanismen des Zentralnervensystems: Einsatz bildgebender Verfahren“

### PRAKTIKA

09/1989 – 08/1990 Institut für Astronomie, Potsdam; Softwareentwicklung zur Analyse des Erdklimas und der Sonnenaktivität aus den Jahresringen versteinelter Bäume, 1Tag/Woche

01/1994 – 04/1994      Deutsches Elektronensynchrotron (DESY), Institut für Hochenergiephysik, Zeuthen; Charakterisierung von Photodetektoren für ein Unterwasser Neutrino-teleskop im Baikal-See

01/1997 – 07/1997      Institut für Mikroelektronik (TU-Berlin); Entwurf, Simulation und Design anwenderspezifischer IC's, Realisierung einer Funkuhrdecoders

#### BERUFSERFAHRUNG

1994 – 1998              FOCUS-Magazin-Verlag GmbH, Mitarbeiter im Berliner Korrespondentenbüro; Computer-Systembetreuung, Bildbearbeitung, Datenbank-Recherche, Sekretariat

1996 – 1998              Heinrich-Hertz-Institut für Nachrichtentechnik GmbH, Berlin; stud. Mitarbeiter; Materialtechnologie, Herstellung optischer Filter, Hochreflex-, Antireflex-beschichtungen

1998 – 1999              Philips Medizin Systeme Hamburg; wissenschaftlicher Mitarbeiter Abteilung Magnetische Resonanz; Entwurf, Simulation, Prototypentest von Hochfeldmagneten, Gradientenspulen

#### FORSCHUNGS-AUF- ENTHALTE

05/2000 – 07/2000      Gastwissenschaftler am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg, Abteilung Biophysik und Medizinische Strahlenphysik, Prof. Dr. Dr. W. Semmler / Prof. Dr. L. Schad

#### SONSTIGES

1998                        Heraeus-Stiftungspreis für Physikstudenten

## Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hiermit vorgelegte Dissertation mit dem Titel:

### **„Nichtinvasive Magnetresonanz-Perfusionsmessung des Gehirns mittels Magnetischer Blutbolusmarkierung (Spin-Labeling)“**

von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. an keinem Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Arbeit gelangten bereits im Rahmen von folgenden Publikationen zur Veröffentlichung:

Warmuth C, Günther M, Zimmer C: Quantification of Blood Flow in Brain Tumors by Arterial Spin Labeling in Comparison to Susceptibility Contrast Bolus Tracking, Radiology 2002, (accepted for publication)

Günther M, Warmuth C, Zimmer C: Sub-millimeter Dynamic Spin Labeling Cerebral 2D-Angiography with 40ms Temporal Resolution, Proc. ISMRM 2002 Honolulu, S. 1100, (2002)

Amann M, Warmuth C, Günther M, Zimmer C, Schad LR: Dynamic Spin Labeling Cerebral 2D-Angiography: A Comparison between FLASH and Spiral Readout, Proc. ISMRM 2002 Honolulu, S. 629, (2002)

Warmuth C, Günther M, Wurm R, Zimmer C: Dreidimensionale dynamische Spin-Labeling-Angiographie bei zerebralen Angiomen, Klinische Neuroradiologie, 11, S.164, (2001)

Warmuth C, Günther M, Zimmer C: Methodik der dynamischen MR-Angiographie mittels Spin-Labeling, Klinische Neuroradiologie, 11, S.147, (2001)

Warmuth C, Zimmer C, Günther M: Perfusionsmessung bei Hirntumoren mittels Spin-Labeling, Medizinische Physik, DGMP 2001, Berlin, (2001)

Günther M, Warmuth C, Schad LR: Non-invasive Dynamic 3D Angiography with ITS-3D-FAIR, Proc. ISMRM 2001 Glasgow, S. 1565, (2001)

Warmuth C, Günther M: Dynamic Spin Labeling Angiography in a Reduced FOV, Proc. ISMRM 2001 Glasgow, S. 1559, (2001)

Berlin, den 5.5.2003

(Carsten Warmuth)